

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

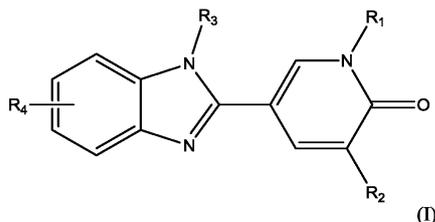
(11) **033594**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2019.11.07</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>201791973</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2016.03.17</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <b>C07D 401/14</b> (2006.01)<br/><b>C07D 405/14</b> (2006.01)<br/><b>C07D 413/14</b> (2006.01)<br/><b>C07D 401/04</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/4439</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/5377</b> (2006.01)<br/><b>A61P 29/00</b> (2006.01)<br/><b>A61P 35/00</b> (2006.01)<br/><b>A61P 37/00</b> (2006.01)</p> |
|---|--|

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БРОМОДОМЕНА**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(31) <b>1504689.9</b></p> <p>(32) <b>2015.03.19</b></p> <p>(33) <b>GB</b></p> <p>(43) <b>2018.07.31</b></p> <p>(86) <b>PCT/EP2016/055792</b></p> <p>(87) <b>WO 2016/146738 2016.09.22</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>ГЛАКСОСМИТКЛАЙН<br/>ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ<br/>ДИВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Бит Рино Антонио, Браун Джон<br/>Александр, Хамфрис Филип Дж.,<br/>Джонс Кэтрин Луис (GB)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Поликарпов А.В., Соколова М.В.,<br/>Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев<br/>А.В. (RU)</b></p> | <p>(56) <b>US-A1-2015051208<br/>US-A1-2014336190</b></p> |
|---|--|

- (57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) и их солям, где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> являются такими, как определено в данном описании. Было обнаружено, что соединения формулы (I) и их соли ингибируют связывание семейства ВЕТ из бромодоменовых белков, например, с ацетилированными лизиновыми остатками и, таким образом, могут использоваться в терапии, например в лечении аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, и раковых заболеваний.

**B1****033594****033594****B1**

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, способам их получения, содержащим их композициям и к их применению в лечении различных расстройств, в частности воспалительных и аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, и раковых заболеваний.

#### Предшествующий уровень техники

Геномы эукариотических организмов высокоорганизованы в ядре клетки. Длинные цепи двойной ДНК обернуты вокруг октомера гистоновых белков (чаще всего содержащих две копии гистонов H2A, H2B, H3 и H4) с образованием нуклеосомы. Затем эта основная единица еще больше сжимается в результате агрегирования и сворачивания нуклеосом с образованием высокоуплотненной хроматиновой структуры. Возможен целый ряд различных состояний уплотнения, и плотность этой структуры меняется в ходе клеточного цикла, являясь наиболее компактной в ходе процесса деления клетки. Хроматиновая структура играет критично важную роль в регуляции транскрипции генов, которая не может осуществляться эффективно из высокоуплотненного хроматина. Хроматиновая структура контролируется рядом посттрансляционных модификаций гистоновых белков, в частности гистонов H3 и H4, и наиболее часто модификаций в хвостах гистонов, которые простираются за пределы ядра нуклеосомной структуры. Эти модификации включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, сумоилирование. Эти эпигенетические отметки вносятся и удаляются особыми ферментами, которые помещают метки на конкретные остатки в гистоновом хвосте, таким образом формируя эпигенетический код, который затем считывается клеткой, что позволяет регулировать экспрессию генов.

Ацетилирование гистона наиболее часто связано с активацией транскрипции генов, так как модификация ослабляет взаимодействие ДНК и гистонового октомера путем изменения электростатического притяжения. Кроме этого физического изменения, особые белки распознают и связываются с ацетилированными лизиновыми остатками в гистонах для считывания эпигенетического кода. Бромодомены представляют собой небольшие (примерно 110 аминокислот) отдельные домены в белках, которые связываются с ацетилированными лизиновыми остатками чаще всего, но не исключительно в контексте гистонов. Существует семейство из примерно 50 белков, про которые известно, что они содержат бромодомены и выполняют ряд функций в клетке.

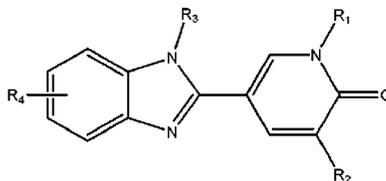
Семейство BET из бромодомен-содержащих белков включает 4 белка (BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT), которые содержат тандемные бромодомены, способные связываться с двумя ацетилированными лизиновыми остатками, находящимися в непосредственной близости, что увеличивает специфичность взаимодействия. Если пронумеровать от N-терминального конца каждого белка BET, тандемные бромодомены обычно обозначают как связывающий домен 1 (Binding Domain 1, BD1) и связывающий домен 2 (Binding Domain 2, BD2) (Chung et al., J. Med. Chem., 2011, 54, 3827-3838).

Ингибирование связывания белка BET с ацетилированными лизиновыми остатками обладает потенциалом снижать прогрессирование некоторых заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, рак (Dawson M.A. et al. Nature, 2011, 478(7370):529-33; Wyse, A. et al. Oncotarget. 2013, 4(12)2419-29), сепсис (Nicodeme E. et al. Nature, 2010, 468(7327):1119-23), аутоиммунные и воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит и рассеянный склероз (Mete D.A. et al. Journal of Experimental Medicine, 2013, 210(11):2181-90), сердечную недостаточность (Anand P. et al., Cell, 2013:154(3):569-82) и фиброз легких (Tang X. et al., Molecular Pharmacology, 2013:83(1):283-293).

Существует необходимость в химических соединениях, которые ингибируют активность бромодоменов, в частности в соединениях, которые ингибируют связывание белков BET с ацетилированными лизиновыми остатками, и поэтому являются полезными в лечении, например, аутоиммунных и воспалительных заболеваний и раковых заболеваний.

#### Краткое изложение сущности изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их солям:

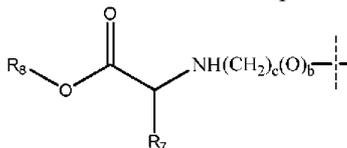


(I),

где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо представляет собой водород или метил при условии, что по меньшей мере один из  $R_1$  и  $R_2$  представляет собой метил;

$R_3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ;

R<sub>4</sub> присоединен в положении 5 или 6 бензимидазола и представляет собой



R<sub>5</sub> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкокси или  $-(CH_2)_dOR_9$ ;

R<sub>6</sub> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкокси,  $-(CH_2)_eOR_{10}$ , гидроксил,  $-NR_{11}R_{12}$ , галоген, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где указанный C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкокси,  $-(CH_2)_eOR_{10}$ , циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил возможно может быть замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галогена,  $-CH_2OH$ ,  $-COOH$  и  $-COCH_3$ ;

R<sub>7</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил,  $-(CH_2)_g$ -циклоалкил,  $-(CH_2)_h$ -гетероциклоалкил или  $-CR_{13}R_{14}R_{15}$ ;

R<sub>8</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-CHR_{16}R_{17}$ , где указанный C<sub>1-6</sub>алкил возможно замещен C<sub>1-3</sub>алкокси, R<sub>16</sub> представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>алкил и R<sub>17</sub> представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый из R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> и R<sub>18</sub> независимо представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>алкил;

R<sub>13</sub> представляет собой водород, гидроксил,  $-CH_2OR_{18}$ , галоген,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ , 1H-имидазол-4-ил,  $-SH$ ,  $-SeH$ , C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкокси, фенил или 4-гидроксифенил, где указанный C<sub>1-3</sub>алкил или C<sub>1-3</sub>алкокси возможно может быть замещен галогеном или гидроксилом,  $-NHC(=NH_2)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$  или  $-SCH_3$ ;

a равен 0, 1, 2 или 3;

b равен 0 или 1;

c равен 1, 2 или 3 при условии, что когда b равен 1, тогда c равен 2 или 3;

каждый из d и e независимо равен 1 или 2;

каждый из g и h независимо равен 0, 1 или 2.

Было обнаружено, что соединения формулы (I) и их соли ингибируют связывание бромодоменных белков; в частности связывание семейства BET из бромодоменных белков, например, с ацетилированными лизиновыми остатками. Таким образом, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут иметь применение в терапии, например в лечении аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит; и раковых заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний и раковых заболеваний посредством ингибирования функции бромодоменных белков, например членов семейства BET из бромодоменных белков, которые включают введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

#### Подробное описание изобретения определения

Как использовано в данном описании, термин "бромодомен" относится к эволюционно и структурно консервативным модулям (приблизительно 110 аминокислот длиной), которые связывают ацетилированные лизиновые остатки, такие как остатки на N-терминальных концах гистонов. Они представляют собой белковые домены, которые обнаруживаются как часть namного больших бромодомен-содержащих белков (BCPs), многие из которых играют роль в регуляции транскрипции генов и/или преобразования хроматина. Человеческий геном кодирует по меньшей мере 57 бромодоменов.

Как использовано в данном описании, термин "BET" относится к бромодомену и к семейству экстратерминальных доменов бромодомен-содержащих белков, которые включают BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT.

Как использовано в данном описании, термин "ингибитор BET" относится к соединению, которое способно ингибировать связывание одного или более бромодомен-содержащих белков семейства BET (например, BRD2, BRD3, BRD4 или BRDT), например, с ацетилированными лизиновыми остатками.

Как использовано в данном описании, термин "алкил" относится к насыщенной углеводородной цепи, прямой или разветвленной, имеющей конкретное число атомов углерода. Например, C<sub>1-6</sub>алкил относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода. Термин "алкил" включает, но не ограничивается этим, метил, этил, пропил (n-пропил и изопропил), бутил (n-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил), пентил и гексил.

Как использовано в данном описании, термин "алкокси" относится к -O-алкильной группе, где "алкил" определен выше.

Как использовано в данном описании, термин "циклоалкил" относится к насыщенному моноцикли-

ческому углеводородному кольцу, имеющему 3 (циклопропил), 4 (циклобутил), 5 (циклопентил), 6 (циклогексил) или 7 (циклогептил) атомов углерода.

Как использовано в данном описании, термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенному или ненасыщенному 3-7-членному моноциклическому или бициклическому кольцу, которое должно содержать 1 или 2 неуглеродных атома, которые выбраны из азота, кислорода и серы. Гетероциклоалкильные группы могут содержать одну или более групп C(O), S(O) или SO<sub>2</sub>. Однако гетероциклоалкильные группы не являются ароматическими. Гетероциклоалкильные группы, содержащие более чем один гетероатом, могут содержать различные гетероатомы. "5- или 6-членный гетероциклоалкил" относится к насыщенному или ненасыщенному 5- или 6-членному моноциклическому кольцу, которое должно содержать 1 или 2 неуглеродных атома, которые выбраны из азота, кислорода и серы. Гетероциклоалкил включает, но не ограничивается этим, пирролидин, пиперидин, пиперазин, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидро-2H-пиран, морфолин, морфолин-3-он, пиперидин-2-он, пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, тиоморфолин и тиоморфолин-1,1-диоксид.

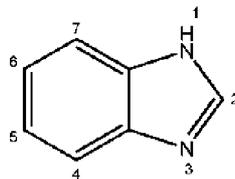
Как использовано в данном описании, термин "арил" относится к моноциклическому или бициклическому углеводородному ароматическому радикалу. Арил включает, например, фенил и нафтил.

Как использовано в данном описании, термин "гетероарил" относится к моноциклическому или бициклическому ароматическому радикалу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из S, N и O. Иллюстративные примеры гетероарила, полезные в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются этим, фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, бензофуранил, изобензофурил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксолил, дигидробензодиоксинил, бензотиенил, индолизинил, индолил, изоиндолил, дигидроиндолил, бензимидазолил, дигидробензимидазолил, бензоксазолил, дигидробензоксазолил, бентиазолил, бензоизотиазолил, дигидробензоизотиазолил, индазолил, имидазопиридинил, пиразолопиридинил, бензотриазолил, триазолопиридинил, пурин, хинолинил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, хиноксалинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, 1,5-нафтиридинил, 1,6-нафтиридинил, 1,7-нафтиридинил, 1,8-нафтиридинил и птеридинил.

Как использовано в данном описании, фраза "возможно замещенный" указывает на то, что группа может быть незамещенной или замещенной одним или более заместителями, как определено в данном описании. "Замещенный" в отношении к группе указывает на то, что атом водорода, присоединенный к атому из группы, заменен одним из определенных заместителей.

Как использовано в данном описании, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность целевого соединения и оказывают минимальные нежелательные токсические эффекты. Эти фармацевтически приемлемые соли могут быть получены *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединения или путем отдельного приведения во взаимодействие очищенного соединения в его свободной кислотной или свободной основной форме с подходящим основанием или кислотой соответственно. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) могут быть получены в ходе дальнейшей обработки свободной кислотной или основной формы, например, *in situ* во время изготовления в виде фармацевтического препарата.

Как использовано в данном описании, фраза "присоединен в положении 5 или 6 бензимидазола" относится к присоединению указанного заместителя в положении 5 или 6, как показано на структуре ниже:



Как использовано в данном описании, термин "лечение" относится к профилактике состояния, облегчению или стабилизации указанного состояния, уменьшению или устранению симптомов состояния, замедлению или устранению прогрессирования состояния и к предотвращению или задержке повторного возникновения состояния у ранее пораженного пациента или субъекта. В одном из воплощений лечение относится к облегчению или стабилизации указанного состояния, уменьшению или устранению симптомов состояния или замедлению или устранению прогрессирования состояния.

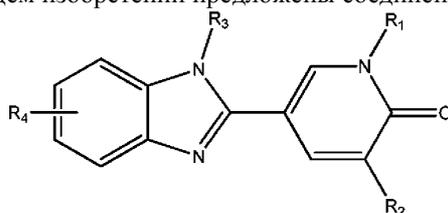
Как использовано в данном описании, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое вызовет целевой биологический ответ в организме животного или человека.

Как использовано в данном описании, термин "субъект" относится к организму животного или человека.

Следует понимать, что ссылки в данном документе на "соединение(ия) по изобретению" означают(ют) соединение формулы (I) в виде свободного основания или в виде соли, например фармацевтически приемлемой соли.

## Изложение сущности изобретения

В первом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I) или их соли:

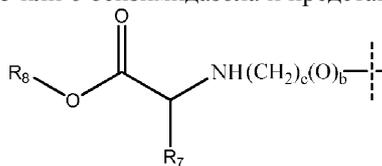


(I),

где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо представляет собой водород или метил при условии, что по меньшей мере один из  $R_1$  и  $R_2$  представляет собой метил;

$R_3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ;

$R_4$  присоединен в положении 5 или 6 бензимидазола и представляет собой



$R_5$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси или  $-(CH_2)_dOR_9$ ;

$R_6$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $-(CH_2)_eOR_{10}$ , гидроксил,  $-NR_{11}R_{12}$ , галоген, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где указанный  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $-(CH_2)_eOR_{10}$ , циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил возможно может быть замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галогена,  $-CH_2OH$ ,  $-COOH$  и  $-COCH_3$ ;

$R_7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $-(CH_2)_g$ -циклоалкил,  $-(CH_2)_h$ -гетероциклоалкил или  $-CR_{13}R_{14}R_{15}$ ;

$R_8$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-CHR_{16}R_{17}$ , где указанный  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен  $C_{1-3}$ алкокси,  $R_{16}$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил и  $R_{17}$  представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый из  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  и  $R_{18}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил;

$R_{13}$  представляет собой водород, гидроксил,  $-CH_2OR_{18}$ , галоген,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ , 1H-имидазол-4-ил,  $-SH$ ,  $-SeH$ ,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси, фенил или 4-гидроксифенил, где указанный  $C_{1-3}$ алкил или  $C_{1-3}$ алкокси возможно может быть замещен галогеном или гидроксилом,  $-NHC(=NH)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$  или  $-SCH_3$ ;

a равен 0, 1, 2 или 3;

b равен 0 или 1;

c равен 1, 2 или 3 при условии, что когда b равен 1, тогда c равен 2 или 3;

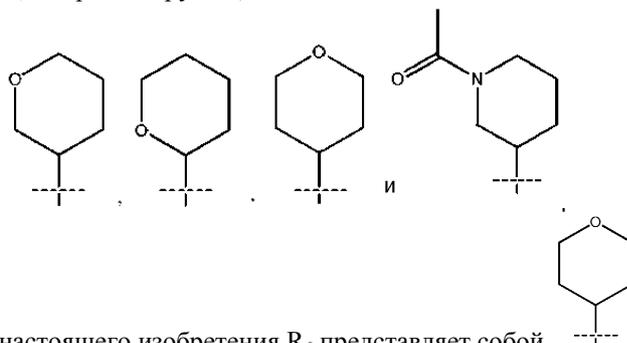
каждый из d и e независимо равен 1 или 2;

каждый из g и h независимо равен 0, 1 или 2.

В другом аспекте настоящего изобретения каждый из  $R_1$  и  $R_2$  представляет собой метил.

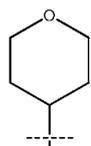
В другом воплощении  $R_3$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил или группу  $-CHR_5R_6$ , где  $R_5$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил и  $R_6$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, указанный гетероциклоалкил возможно может быть замещен  $C_{1-3}$ алкилом или  $C(O)CH_3$ .

В другом воплощении  $R_6$  выбран из группы, состоящей из:



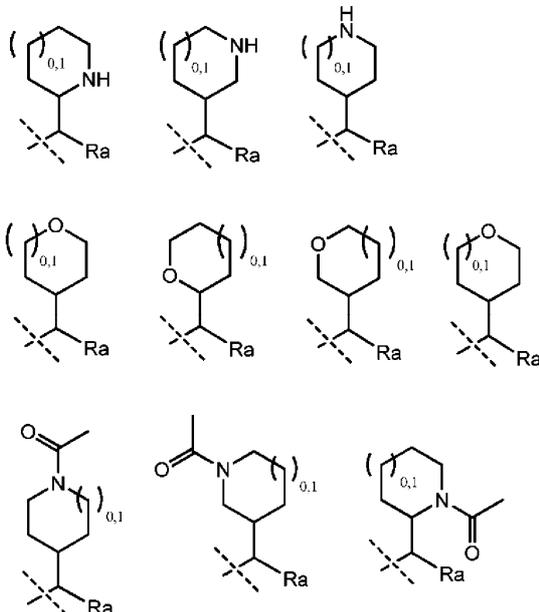
В другом воплощении настоящего изобретения  $R_6$  представляет собой

В другом воплощении настоящего изобретения  $R_3$  представляет собой группу  $-CHR_5R_6$ , где  $R_5$



представляет собой водород и  $R_6$  представляет собой

В другом воплощении настоящего изобретения  $R_3$  выбран из группы, состоящей из:



где  $R_a$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил.

В другом аспекте настоящего изобретения  $R_5$  представляет собой водород.

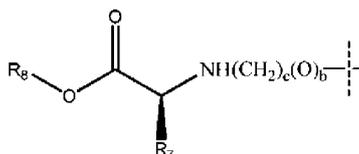
В другом аспекте настоящего изобретения  $R_3$  представляет собой группу  $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ , и дополнительно  $R_5$  представляет собой  $-(CH_2)_dOR_9$ , а  $R_6$  представляет собой  $-(CH_2)_eOR_{10}$ .

В другом аспекте настоящего изобретения каждый из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой  $-CH_2OCH_3$ .

В другом аспекте настоящего изобретения  $R_4$  присоединен в положении 5 бензимидазола.

В другом аспекте настоящего изобретения  $b$  представляет собой 0.

В другом аспекте настоящего изобретения  $c$  представляет собой 1. В другом аспекте настоящего изобретения  $R_4$  представляет собой



В другом аспекте настоящего изобретения  $R_7$  представляет собой водород, метил, изопропил, втор-бутил, изобутил,  $-CH_2$ -фенил,  $-CH_2$ -4-гидроксифенил,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-CH_2SeH$ ,  $-(CH_2)_2SCH_3$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH_2)NH_2$  или  $-CH_2$ -1H-имидазол-4-ил.

В другом аспекте настоящего изобретения  $R_7$  представляет собой изопропил, втор-бутил или  $-CH(CH_3)OH$ .

В другом аспекте настоящего изобретения  $R_7$  представляет собой  $-CH(CH_3)OH$ .

В другом аспекте настоящего изобретения  $R_7$  представляет собой (R)-1-гидроксиэтил.

В другом аспекте настоящего изобретения  $R_8$  представляет собой водород.

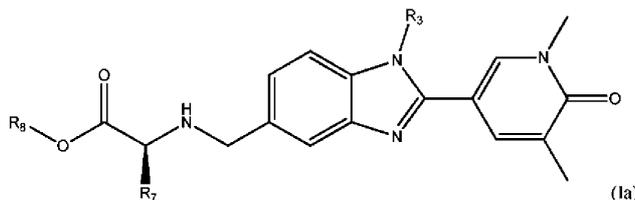
В другом аспекте настоящего изобретения  $R_8$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или циклоалкил.

В другом аспекте настоящего изобретения  $R_8$  представляет собой изопропил, изобутил или циклопентил.

В другом аспекте настоящего изобретения  $R_8$  представляет собой изопропил.

Настоящее изобретение охватывает все комбинации заместительных групп, на которые дана ссылка выше.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ia)



где  $R_3$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил или группу  $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$ ;

$R_5$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-3}$ алкил или  $\text{C}_{1-3}$ алкокси;

$R_6$  представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный циклоалкил или гетероциклоалкил возможно может быть замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси, галогена,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  и  $-\text{COCH}_3$ ;

$R_7$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-(\text{CH}_2)_g$ -циклоалкил,  $-(\text{CH}_2)_h$ -гетероциклоалкил или  $-\text{CR}_{13}\text{R}_{14}\text{R}_{15}$ ;

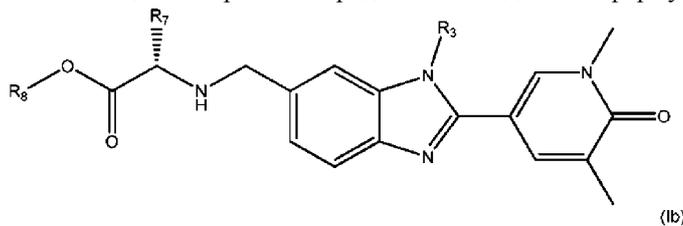
$R_8$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный  $\text{C}_{1-6}$ алкил возможно замещен  $\text{C}_{1-3}$ алкокси;

$R_{13}$  представляет собой водород, гидроксил,  $-\text{CH}_2\text{OR}_{18}$ , галоген,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ , 1H-имидазол-4-ил,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SeH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси, фенил или 4-гидроксифенил, где указанный  $\text{C}_{1-3}$ алкил или  $\text{C}_{1-3}$ алкокси возможно может быть замещен галогеном, гидроксилом,  $-\text{NHC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$  или  $-\text{SCH}_3$ ;

каждый из  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  и  $R_{16}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-3}$ алкил;

каждый из  $a$ ,  $g$  и  $h$  независимо равен 0, 1 или 2.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ib)



где  $R_3$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил или группу  $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$ ;

$R_5$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-3}$ алкил или  $\text{C}_{1-3}$ алкокси;

$R_6$  представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный циклоалкил или гетероциклоалкил возможно может быть замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси, галогена,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  и  $-\text{COCH}_3$ ;

$R_7$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-(\text{CH}_2)_g$ -циклоалкил,  $-(\text{CH}_2)_h$ -гетероциклоалкил или  $-\text{CR}_{13}\text{R}_{14}\text{R}_{15}$ ;

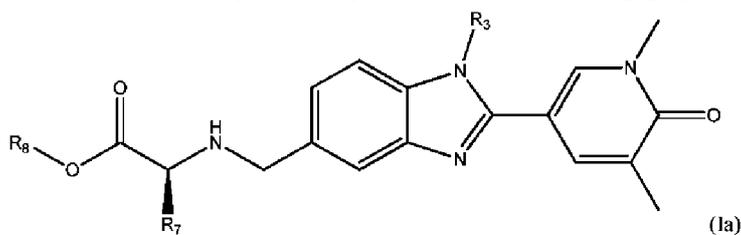
$R_8$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный  $\text{C}_{1-6}$ алкил возможно замещен  $\text{C}_{1-3}$ алкокси;

$R_{13}$  представляет собой водород, гидроксил,  $-\text{CH}_2\text{OR}_{18}$ , галоген,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ , 1H-имидазол-4-ил,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SeH}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси, фенил или 4-гидроксифенил, где указанный  $\text{C}_{1-3}$ алкил или  $\text{C}_{1-3}$ алкокси возможно может быть замещен галогеном, гидроксилом,  $-\text{NHC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$  или  $-\text{SCH}_3$ ;

каждый из  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  и  $R_{18}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-3}$ алкил;

каждый из  $a$ ,  $g$  и  $h$  независимо равен 0, 1 или 2.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ia)



где  $R_3$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$ ;

$R_5$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси или  $-(\text{CH}_2)_d\text{OR}_9$ ;

$R_6$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $-(\text{CH}_2)_e\text{OR}_{10}$ , гидроксил,  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ , галоген, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где указанный  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $-(\text{CH}_2)_e\text{OR}_{10}$ , циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил возможно может быть замещен одним или двумя

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галогена,  $-CH_2OH$ ,  $-COOH$  и  $-COCH_3$ ;

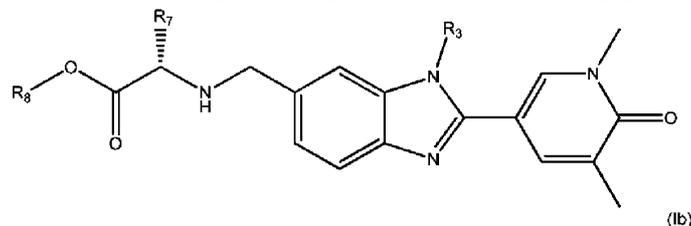
$R_7$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CH(CH_3)OH$  или  $-C(CH_3)_2OH$ ;

$R_8$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен  $C_{1-3}$ алкокси;

каждый из  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил; а равен 0, 1 или 2;

каждый из  $d$  и  $e$  независимо равен 1 или 2.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ib)



где  $R_3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ;

$R_5$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси или  $-(CH_2)_dOR_9$ ;

$R_6$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $-(CH_2)_eOR_{10}$ , гидроксил,  $-NR_{11}R_{12}$ , галоген, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где указанный  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $-(CH_2)_eOR_{10}$ , циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил возможно может быть замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галогена,  $-CH_2OH$ ,  $-COOH$  и  $-COCH_3$ ;

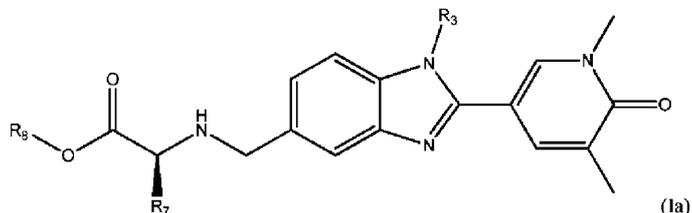
$R_7$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CH(CH_3)OH$  или  $-C(CH_3)_2OH$ ;

$R_8$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен  $C_{1-3}$ алкокси;

каждый из  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  и  $R_{12}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил; а равен 0, 1 или 2;

каждый из  $d$  и  $e$  независимо равен 1 или 2.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ia)



где  $R_3$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ;

$R_5$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил;

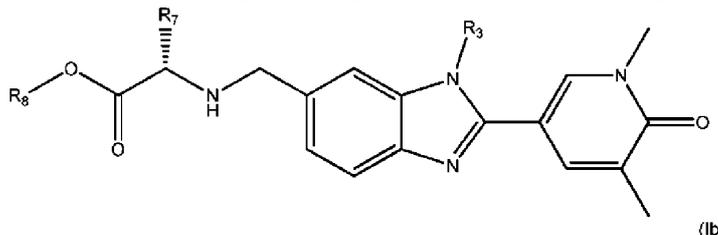
$R_6$  представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный циклоалкил или гетероциклоалкил возможно может быть замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галогена,  $-CH_2OH$ ,  $-COOH$  и  $-COCH_3$ ;

$R_7$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CH(CH_3)OH$  или  $-C(CH_3)_2OH$ ;

$R_8$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен  $C_{1-3}$ алкокси; и

а равен 0, 1 или 2.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ib)



где  $R_3$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ;

$R_5$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил;

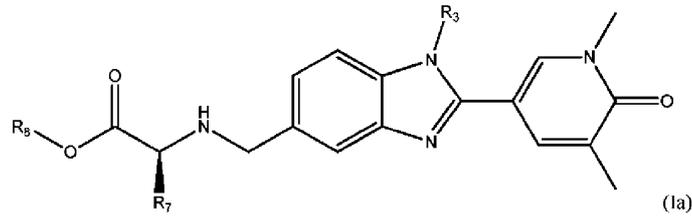
$R_6$  представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный циклоалкил или гетероциклоалкил возможно может быть замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из

группы, состоящей из C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галогена, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH и -COCH<sub>3</sub>;

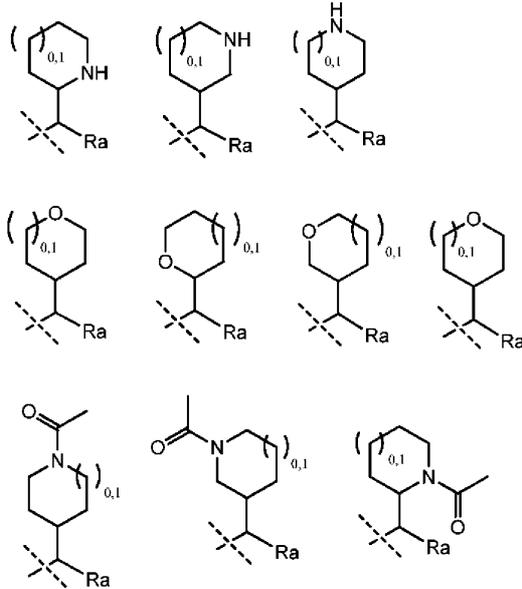
R<sub>7</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OH или -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH;

R<sub>8</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, где указанный C<sub>1-6</sub>алкил возможно замещен C<sub>1-3</sub>алкокси; и a равен 0, 1 или 2.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ia)



где R<sub>3</sub> выбран из группы, состоящей из:

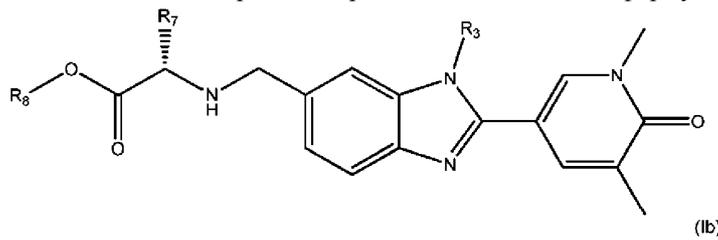


где R<sub>a</sub> представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>алкил;

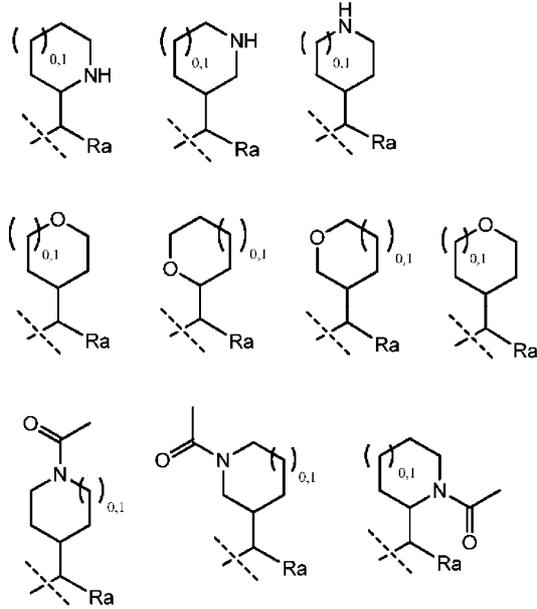
R<sub>7</sub> представляет собой изопропил, втор-бутил или -CH(CH<sub>3</sub>)OH;

R<sub>8</sub> представляет собой изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, циклопентил или -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ib)



где  $R_3$  выбран из группы, состоящей из:

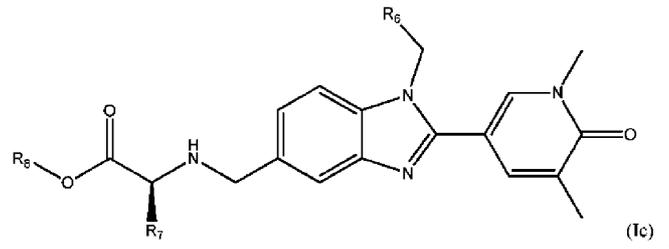


где  $R_a$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил;

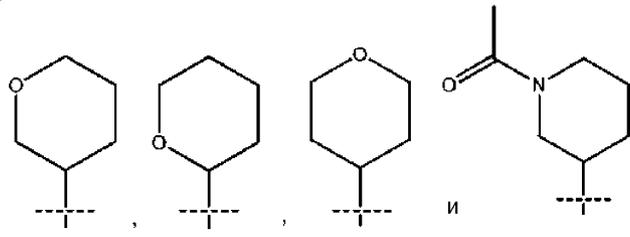
$R_7$  представляет собой изопропил, втор-бутил или  $-CH(CH_3)OH$ ;

$R_8$  представляет собой изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, циклопентил или  $-CH_2OCH_3$ .

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ic)



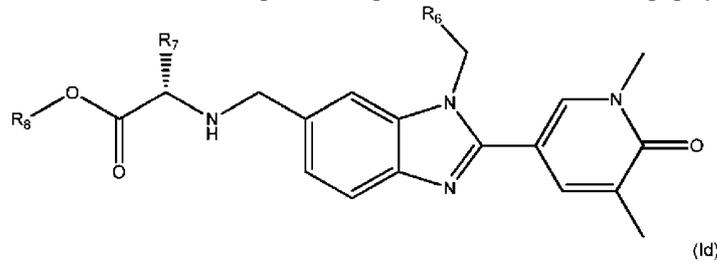
где  $R_6$  выбран из группы, состоящей из:



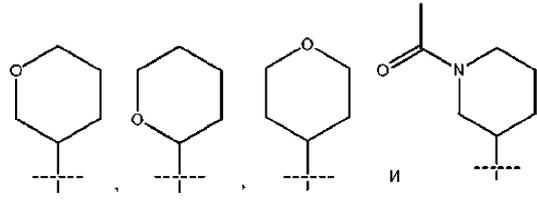
$R_7$  представляет собой изопропил, втор-бутил или  $-CH(CH_3)OH$ ;

$R_8$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ алкил или циклоалкил.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Id)



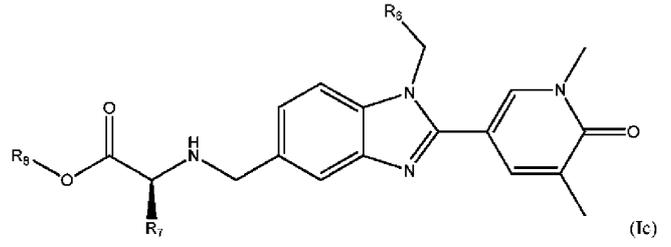
где  $R_6$  выбран из группы, состоящей из:



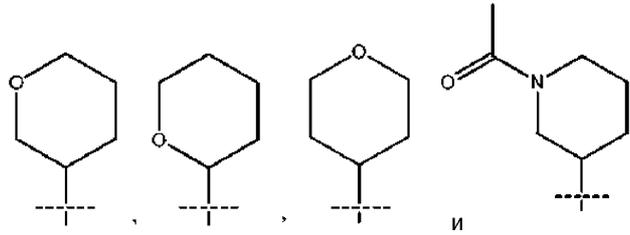
$R_7$  представляет собой изопропил, втор-бутил или  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ;

$R_8$  представляет собой водород,  $\text{C}_{3-6}$ алкил или циклоалкил.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ic)



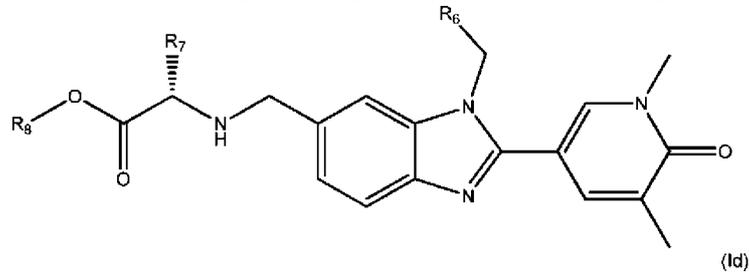
где  $R_6$  выбран из группы, состоящей из:



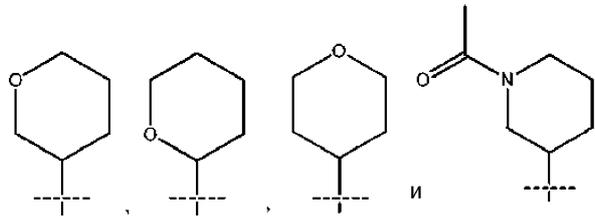
$R_7$  представляет собой изопропил, втор-бутил или  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ;

$R_8$  представляет собой изопропил, изобутил или циклопентил.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (Id)



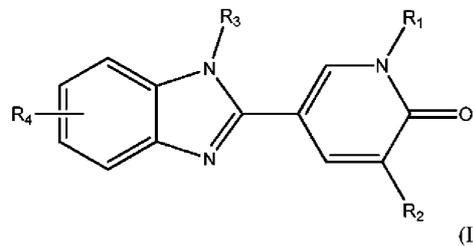
где  $R_6$  выбран из группы, состоящей из:



$R_7$  представляет собой изопропил, втор-бутил или  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ;

$R_8$  представляет собой изопропил, изобутил или циклопентил.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их соли:

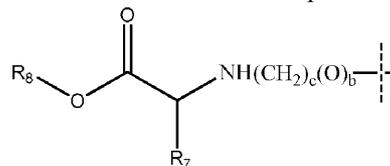


где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо представляет собой водород или метил, при условии, что по

меньшей мере один из  $R_1$  и  $R_2$  представляет собой метил;

$R_3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-CHR_5(CH_2)_aR_6$ ;

$R_4$  присоединен в положении 5 или 6 бензимидазола и представляет собой



$R_5$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси или  $-(CH_2)_dOR_9$ ;

$R_6$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $-(CH_2)_eOR_{10}$ , гидроксил,  $-NR_{11}R_{12}$ , галоген, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где указанный  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $-(CH_2)_eOR_{10}$ , циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил возможно может быть замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галогена,  $-CH_2OH$ ,  $-COOH$  и  $-COCH_3$ ;

$R_7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $-(CH_2)_g$ -циклоалкил,  $-(CH_2)_h$ -гетероциклоалкил или  $-CR_{13}R_{14}R_{15}$ ;

$R_8$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-CHR_{16}R_{17}$ , где указанный  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен  $C_{1-3}$ алкокси,  $R_{16}$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил и  $R_{17}$  представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый из  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ , и  $R_{18}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил;

$R_{13}$  представляет собой водород, гидроксил,  $-CH_2OR_{18}$ , галоген,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ , 1H-имидазол-4-ил,  $-SH$ ,  $-SeH$ ,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси, фенил или 4-гидроксифенил, где указанный  $C_{1-3}$ алкил или  $C_{1-3}$ алкокси возможно может быть замещен галогеном или гидроксилом,  $-NHC(=NH_2)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$  или  $-SCH_3$ ;

a равен 0, 1, 2 или 3;

b равен 0 или 1;

c равен 1, 2 или 3 при условии, что когда b равен 1, тогда c равен 2 или 3;

каждый из d и e независимо равен 1 или 2;

каждый из g и h независимо равен 0, 1 или 2.

Конкретные примеры соединений формулы (I) представляют собой:

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[1-((3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил)метил]амино}-3-гидроксибутаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино}-3-гидроксибутаноат;

2-метилпропил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси}этил)амино}-3-гидроксибутаноат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((3S)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино}-3-гидроксибутаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[1-((3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]амино}-3-гидроксибутаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[1-((3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]амино}-3-гидроксибутаноат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино}-3-гидроксибутаноат;

циклопентил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси}этил)амино]пропаноат;

пропан-2-ил-(2S)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]окси]этил]амино]-3-гидроксипропаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[1-[[3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[[3R)-оксан-3-илметил]-1Н-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноат;

циклобутил-(2S,3R)-2-[[1-[[3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноат;

пропан-2-ил-(2S)-2-[[1-[[3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-метилпропаноат;

циклопентил-(2S)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]окси]этил]амино]-3-метоксипропаноат;

2,2-диметилпропил-(2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[[3R)-оксан-3-илметил]-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноат;

циклобутил-(2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]окси]этил]амино]-3-гидроксипропаноат;

циклопентил-(2S)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-6-ил]окси]этил]амино]пропаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-3-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[1-[[3S)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-6-

ил)метил]амино)-3-гидроксибутаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

циклобутил-(2R,3S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

(3S)-оксолан-3-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси}этил)амино)-3-гидроксибутаноат;

циклопентил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

(2S)-бутан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

циклопентил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]окси}этил)амино]-3-метоксипропаноат;

(3S)-оксолан-3-ил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]окси}этил)амино]-3-метилбутаноат;

(2S)-1-метоксипропан-2-ил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]окси}этил)амино]-3-метилбутаноат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(2S)-оксан-2-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропануат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[1-({(3S)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил}-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропануат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипропануат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((2R)-оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропануат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((2R)-оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропануат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((2R)-оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропануат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((2R)-оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропануат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((2R)-оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропануат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропануат;

циклобутил-(2R,3S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((3R)-оксан-3-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропануат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]оксиэтил}амино)-3-гидроксипропануат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-

1-[(1R)-1-(оксан-4-ил)этил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(1R)-1-(оксан-4-ил)этил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]этил}амино)-3-гидроксибутаноат;

2,2-диметилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

циклопентил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

пропан-2-ил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]окси}этил}амино)-3-гидроксибутаноат;

2-гидрокси-2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[1-((3S)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-6-



пропан-2-ил-(2S)-4-хлор-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)бутаноат;  
циклопентил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-4-метилпентаноат;  
2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипентаноат;  
(3S)-оксолан-3-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипентаноат;  
пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипентаноат;  
пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипентаноат;  
2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-({(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипентаноат;  
(3S)-оксолан-3-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипентаноат;  
пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипентаноат;  
циклобутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипентаноат;  
2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((2S)-оксан-2-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипентаноат;  
пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((3S)-пиперидин-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипентаноат;

(3S)-оксолан-3-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-2-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропаноат;

(3S)-оксолан-3-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(2R)-оксан-2-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропаноат;

(3S)-оксолан-3-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(2R)-оксан-2-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипропаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(оксан-4-ил)этил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипропаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]этил}амино)-3-гидроксипропаноат;

циклопентил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-метоксипропаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3S)-пиперидин-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропаноат;

2-метилпропил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси}этил}амино)-3-метоксипропаноат;

циклопентил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипропаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипропаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(1-(оксан-4-ил)этил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-

гидроксипропан-2-ил-бутилат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3S)-оксолан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропан-2-ил-бутилат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3S)-оксолан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропан-2-ил-бутилат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(4-метилморфолин-2-ил)метил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипропан-2-ил-бутилат;

2-метилпропил-(2S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]окси}этил)амино)-3-гидроксипропан-2-ил-бутилат;

(3S)-оксолан-3-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-метоксипропан-2-ил-бутилат;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропан-2-ил-бутилат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-3-гидрокси-2-({[2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)пропан-2-ил-бутилат;

(3S)-оксолан-3-ил-(2S,3S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксипропан-2-ил-бутилат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропан-2-ил-бутилат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксипропан-2-ил-бутилат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси}этил)амино)-3-гидроксипропан-2-ил-бутилат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксолан-3-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

циклобутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксолан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксолан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксолан-3-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат; и

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноат или их соли.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение или его соль, которое выбрано из группы, состоящей из:

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[1-[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноата;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил}амино)-3-гидроксибутаноата;

2-метилпропил-(2S)-2-([2-([2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси)этил]амино)-3-гидроксибутаноата;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3S)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил}амино)-3-

гидроксипропаноата;

*трет*-бутил-(2S,3R)-2-[[1-[[[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноата;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[1-[[[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноата;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-3-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноата;

циклопентил-(2S)-2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]окси]этил]амино]пропаноата;

пропан-2-ил-(2S)-2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]окси]этил]амино]-3-гидроксипропаноата;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[1-[[[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноата;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1Н-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноата;

циклобутил-(2S,3R)-2-[[1-[[[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноата;

пропан-2-ил-(2S)-2-[[1-[[[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-метилпропаноата;

циклопентил-(2S)-2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил]окси]этил]амино]-3-метоксипропаноата;

2,2-диметилпропил-(2S,3R)-2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1Н-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноата;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-

1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино)-3-гидроксибутаноата;

циклобутил-(2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-бензодиазол-5-ил]окси]этил]амино]-3-гидроксибутаноата;

циклопентил-(2S)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]окси]этил]амино]пропаноата;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-3-илметил)-1H-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-гидроксибутаноата;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[1-[[[(3S)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино]-3-гидроксибутаноата;

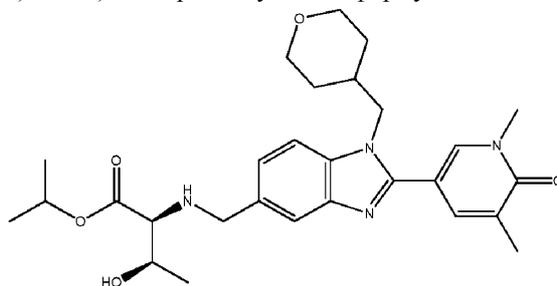
пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино)-3-гидроксибутаноата;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино)-3-гидроксибутаноата;

циклобутил-(2R,3S)-2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино)-3-гидроксибутаноата; и

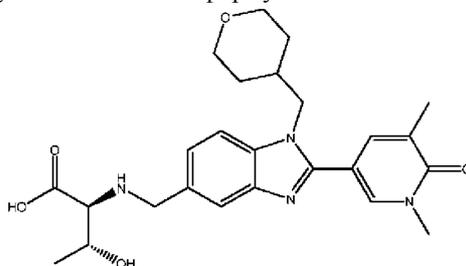
(3S)-оксолан-3-ил-(2S,3R)-2-[[2-[[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси]этил]амино]-3-гидроксибутаноата.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат формулы



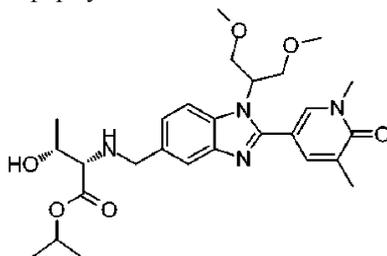
или его соль.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота формулы



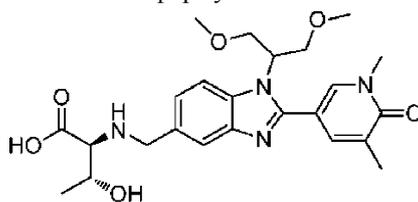
или ее соль.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение (2S,3R)-изопропил-2-(((1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота формулы



или его соль.

В другом воплощении в настоящем изобретении предложено соединение (2S,3R)-2-(((1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота формулы



или ее соль.

В другом воплощении настоящего изобретения соединение формулы (I) находится в форме свободного основания. В одном из воплощений соединение формулы (I) в форме свободного основания представляет собой любое из соединений из примеров 1-324.

Соли соединений формулы (I) включают фармацевтически приемлемые соли и соли, которые могут не быть фармацевтически приемлемыми, но могут быть полезными в получении соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей.

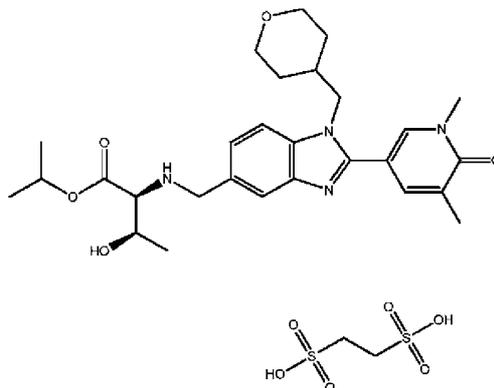
В одном из воплощений настоящего изобретения соединение формулы (I) находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В одном из воплощений соединение по любому из примеров 1-324 находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

Соединения формулы (I) могут содержать кислотную или основную функциональную группу, и, таким образом, специалисту в данной области будет понятно, что могут быть получены фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I). Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению могут обладать, например, улучшенной стабильностью, растворимостью и/или кристалличностью, что облегчает разработку лекарственного препарата.

Соединения формулы (I) могут содержать основную функциональную группу и могут быть способны образовывать фармацевтически приемлемые соли добавления кислоты в результате обработки подходящей кислотой (неорганической или органической кислотой). Репрезентативные соли добавления фармацевтически приемлемой кислоты включают гидрохлорид, гидробромид, нитрат, сульфат, бисульфат, сульфамат, фосфат, ацетат, гидроксиацетат, фенилацетат, пропионат, бутират, изобутират, валерат, малеат, гидроксималеат, акрилат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, салицилат, п-аминосалицилат, гликолят, лактат, гептаноат, фталат, оксалат, сукцинат, бензоат, о-ацетоксибензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, нафтоат, гидроксинафтоат, манделат, таннат, формиат, стеарат, аскорбат, пальмитат, олеат, пируват, памоат, малонат, лаурат, глутарат, глутамат, эстолат, метансульфонат (месилат), этансульфонат (эзилат), 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (безилат), п-аминобензолсульфонат, п-толуолсульфонат (тозилат) и нафталин-2-сульфонат. В другом воплощении фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль 1,2-этандисульфоновой кислоты (эдисилат).

Соединения формулы (I) могут содержать кислотную функциональную группу, и подходящие фармацевтически приемлемые соли включают соли таких кислотных функциональных групп. Репрезентативные соли включают фармацевтически приемлемые соли металлов, такие как соли натрия, калия, лития, кальция, магния, алюминия и цинка; фармацевтически приемлемые органические первичные, вторичные и третичные амины, включая алифатические амины, ароматические амины, алифатические диаминны и гидроксикалиламины, такие как метиламин, этиламин, 2-гидроксиэтиламин, диэтиламин, ТЕА, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин и циклогексиламин.

В одном из воплощений предложено соединение, которое представляет собой соль 1,2-этандисульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата формулы



В одном из воплощений предложена кристаллическая твердотельная форма (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата, соли 1,2-этандисульфоновой кислоты.

В другом воплощении предложена кристаллическая твердотельная форма соли 1,2-этандисульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата, отличающаяся картиной рентгеновской дифракции на порошке (XRPD), имеющей значительные дифракционные пики при  $2\theta$  значениях, показанных в табл. 1.

Таблица 1. Таблица пиков XRPD соли 1,2-этандисульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата.

Положение/ $^{\circ}2\theta$	Межатомное расстояние, [Å]	Положение/ $^{\circ}2\theta$	Межатомное расстояние, [Å]
5,4	16,5	24,9	3,6
8,8	10,1	25,1	3,5
9,9	8,9	25,7	3,5
11,0	8,1	25,9	3,4
11,6	7,7	26,4	3,4
13,5	6,6	26,7	3,3
13,8	6,4	26,9	3,3
15,0	5,9	27,5	3,2
15,7	5,6	28,1	3,2
16,0	5,6	28,5	3,1
16,9	5,2	30,2	3,0
18,0	4,9	32,2	2,8
18,4	4,8	32,9	2,7
18,6	4,8	33,2	2,7
19,2	4,6	33,6	2,7
19,4	4,6	34,3	2,6
19,8	4,5	34,8	2,6
20,4	4,3	35,4	2,5
20,9	4,3	35,7	2,5
21,1	4,2	36,4	2,5
21,3	4,2	37,8	2,4
22,0	4,0	38,3	2,4
22,4	4,0	38,7	2,3
22,9	3,9	39,1	2,3
23,4	3,8		

В другом воплощении предложена кристаллическая твердотельная форма соли 1,2-этандисульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата, отличающаяся картиной рентгеновской дифракции в порошке (XRPD), имеющей значительные дифракционные пики при следующих значениях  $2\theta$ , ошибка эксперимента  $\pm 0,1^{\circ}$ : 5,4, 8,8, 9,9, 11,6, 13,8, 16,9, 18,0, 16,6, 19,1, 19,4, 19,8, 20,4, 20,9, 21,3, 22,0, 22,4, 22,9, 23,4, 24,9 и  $25,1^{\circ}$ .

Для обзора подходящих солей см. Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977). Изобретение включает в свой объем все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы солей соединений формулы (I).

Соли могут быть получены путем использования методик, хорошо известных в данной области, например путем осаждения из раствора с последующей фильтрацией или путем упаривания растворителя.

Будет понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они подвергаются взаимодействию или из которых их осаждают или кристаллизуют. Эти комплексы известны как "сольваты". Например, комплекс с водой известен как "гидрат". Растворители с высокой температурой кипения и/или растворители с высокой склонностью к образованию водородных связей, такие как вода, этанол, изопропиловый спирт и N-метилпирролидинон, могут быть использованы для образования сольватов. Способы определения сольватов включают, но не ограничиваются этим, ЯМР и микроанализ. Соединения формулы (I) или их соли могут существовать в сольватированной или несольватированной форме.

Определенные соединения по изобретению могут существовать в таутомерных формах. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все таутомеры соединений по изобретению, в виде индивидуальных таутомеров и в виде их смесей.

Соединения по изобретению могут находиться в кристаллической или аморфной форме. Наиболее термодинамически стабильная кристаллическая форма соединения по изобретению представляет особый интерес.

Кристаллические формы соединений по изобретению могут быть охарактеризованы и дифференцированы с использованием нескольких традиционных аналитических методик, включая, но не ограничиваясь этим, рентгеновскую дифракцию в порошке (XRPD), инфракрасную спектроскопию (IR), рамановскую спектроскопию, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термогравиметрический анализ (TGA) и твердотельный ядерно-магнитный резонанс (ssNMR).

Настоящее изобретение также включает все подходящие изотопные варианты соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Изотопный вариант соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли определен как вариант, при котором по меньшей мере один атом заменен на атом, имеющий то же атомное число, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно. Определенные изотопные варианты соединения формулы (I) или его соли или сольвата, например те, в которых введен радиоактивный изотоп, такой как  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , являются полезными в исследованиях по распределению лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритиевые, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , изотопы являются особенно предпочтительными из-за легкости их получения и детектирования. Также замещение изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может давать определенные терапевтические преимущества, проистекающие из большей метаболической стабильности, например увеличенного времени полувыведения *in vivo* или сниженных требований по дозировке, и потому может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Изотопные варианты соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли обычно могут быть получены путем традиционных процедур, например путем иллюстративных способов или получений, описанных в примерах ниже в данном документе, с использованием подходящих изотопных вариантов подходящих реагентов.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметрических центров (также называемых хиральными центрами) и, следовательно, могут существовать в виде индивидуальных энантиомеров, диастереомеров или других стереоизомерных форм или в виде их смесей. Хиральные центры, такие как хиральные атомы углерода, также могут присутствовать в таком заместителе, как алкильная группа. Там где стереохимия хирального центра, присутствующего в соединении формулы (I) или в любой химической структуре, проиллюстрированной в данном документе, не определена, предполагается, что структура охватывает все индивидуальные стереоизомеры и их смеси. Таким образом, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, содержащие один или более хиральных центров, могут быть использованы в качестве рацемических смесей, энантиомерно обогащенных смесей или энантиомерно чистых индивидуальных стереоизомеров.

Индивидуальные стереоизомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которые содержат один или более асимметрических центров, могут быть разделены способами, известными специалистам в данной области. Например, такое разделение может быть осуществлено (1) путем образования диастереоизомерных солей, комплексов или других производных; (2) путем селективной реакции с стереоизомер-специфическим реагентом, например путем ферментативного окисления или восстановления; или (3) путем газовой-жидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например на хиральном субстрате, таком как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя. Специалист в данной области поймет, что, когда целевой стереоизомер превращают в другое химическое соединение посредством одной из процедур разделения, описанных выше, требуется еще одна стадия для высвобождения целевой формы. Альтернативно, конкретные стереоизомеры могут быть синтезированы путем асимметрического синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или путем превращения

одного энантиомера в другой путем асимметрического превращения.

Определенные соединения по изобретению, описанные в данном документе, обладают альфа-аминокислотным сложным эфиром, который облегчает проникновение соединения через клеточную стенку. При попадании внутрь клетки сложный эфир гидролизуеться внутриклеточными карбоксиэстеразами с высвобождением первоначальной кислоты. Вследствие своего заряда первоначальная кислота обладает пониженной способностью к проницаемости и потому удерживается внутри клетки, где она становится более концентрированной, что приводит к увеличенной эффективности и длительности действия. Даже несмотря на то, что соединения по изобретению, содержащие альфа-аминокислотный сложный эфир, превращаются в их соответствующие карбоновые кислоты с помощью внутриклеточных эстераз, сложные эфиры и их соответствующие кислоты действуют как ингибиторы бромодомен-содержащих белков из семейства BET. В одном из воплощений соединение по изобретению способно ингибировать связывание одного или более из четырех известных бромодомен-содержащих белков из семейства BET (например, BRD2, BRD3, BRD4 и BRDt), например, с ацетилированным лизиновым остатком. В другом воплощении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль способна ингибировать связывание BRD4 с его когнатым ацетилированным лизиновым остатком. Соединения по изобретению могут обладать улучшенным профилем по сравнению с известными ингибиторами BET, например определенные соединения могут иметь одно или более из следующих свойств:

- 1) сильная ингибирующая активность BET;
- 2) селективность по сравнению с другими известными бромодомен-содержащими белками вне семейства белков BET;
- 3) селективность в отношении конкретного члена семейства BET по сравнению с другими членами семейства BET;
- 4) селективность в отношении одного связывающего домена (т.е. BD1 по сравнению с BD2, или наоборот) для любого данного члена семейства BET;
- 4) улучшенные свойства (например, целевой профиль растворимости, фармакокинетика и фармакодинамика) или
- 5) сниженный профиль побочных эффектов.

Кроме того, определенные соединения по изобретению могут ингибировать другие бромодомен-содержащие белки, которые не принадлежат к семейству белков BET, такие как, например, бромодомен, соседний с доменом цинкового пальца белка 2A (BAZ2A).

Соединения по изобретению содержат заместитель  $R_4$ , присоединенный или в 5- или в 6-м положении бензимидазольного ядра, который представляет собой альфа-аминокислотную сложноэфирную группу и также захватывает соответствующие карбоновые кислоты. Конкретная структура альфа-аминокислотных сложных эфиров  $R_4$  обеспечивает гидролиз сложного эфира клетками, содержащими карбоксиэстеразу hCE-1, но не клетками, которые содержат другие карбоксиэстеразы (такие как hCE-2 и hCE-3), отличные от hCE-1. Это свойство позволяет осуществлять селективное нацеливание соединений по изобретению на клетки, которые экспрессируют hCE-1, такие как макрофаги, моноциты и дендритные клетки.

Карбоксиэстеразы hCE-2 и hCE-3 имеют общераспространенный паттерн экспрессии, в то время как hCE-1 сильно экспрессируется в печени, легких и костном мозге, но что более важно, находится только в определенных типах клеток, таких как моноциты, макрофаги и дендритные клетки.

Структура альфа-аминокислотной сложноэфирной группы, в частности схема замещения в положениях  $R_7$  и  $R_8$ , может определять скорость гидролиза соединения в клетках, которые содержат hCE-1, и целевая скорость гидролиза может отличаться в зависимости от выбранного пути введения.

hCE-1 присутствует в гепатоцитах, и, таким образом, для перорально вводимых соединений, сложноэфирные группы, которые имеют более низкую скорость гидролиза, являются желательными для того, чтобы обеспечить достаточное количество соединения, попадающее в кровоток после пресистемного метаболизма.

В одном из воплощений настоящего изобретения желаемая скорость гидролиза для перорально вводимого соединения может быть достигнута, если  $R_7$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил или  $-CR_{13}R_{14}R_{15}$ , где  $R_{13}$  представляет собой водород, гидроксил,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2C_{1-3}$ алкил, галоген,  $C_{1-3}$ алкил или  $C_{1-3}$ алкокси, где указанный  $C_{1-3}$ алкил или  $C_{1-3}$ алкокси возможно может быть замещен галогеном или гидроксильной группой; и  $R_{14}$  и  $R_{15}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$ алкил при условии, что по меньшей мере два из  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  и  $R_{15}$  не представляют собой водород. В другом воплощении  $R_7$  представляет собой изопропил,  $-CH(CH_3)OH$ , втор-бутил, трет-бутил, трет-пентил, втор-пентил, 3-пентил или циклоалкил. Сходным образом,  $R_8$  может представлять собой  $-CHR_{16}R_{17}$ , где  $R_{16}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил и  $R_{17}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, где указанный  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен  $C_{1-3}$ алкокси, или  $R_{16}$  и  $R_{17}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил. В другом воплощении  $R_8$  представляет собой изопропил, втор-бутил, втор-пентил, 3-пентил или циклоалкил.

В одном из воплощений настоящего изобретения также включает каждую соответствующую кислоту проиллюстрированных ковалентных конъюгатов, которые содержат сложный эфир альфа-аминокислоты

(т.е. ковалентные конъюгаты из примеров 1-324, которые содержат альфа-аминокислотный сложный эфир).

### Область применения

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой ингибиторы ВЕТ и, таким образом, могут иметь терапевтическое применение в лечении различных заболеваний или состояний, связанных с системным воспалением или воспалением тканей, воспалительными ответами на инфекцию или гипоксию, клеточной активацией и пролиферацией, липидным метаболизмом, фиброзом, и в предотвращении и лечении вирусных инфекций.

Ингибиторы ВЕТ могут быть полезными в лечении широкого ряда острых или хронических аутоиммунных или воспалительных состояний, таких как ревматоидный артрит, остеоартрит, острая подагра (acute gout), псориаз, системная красная волчанка, легочная артериальная гипертензия (РАН), рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), астма, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, миокардит, перикардит, миозит, экзема, дерматит (включая атопический дерматит), алопеция, витилиго, буллезные заболевания кожи, нефрит, васкулит, гиперхолестеринемия, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, депрессия, синдром Шегрена, сиалоаденит, окклюзия центральной вены сетчатки, окклюзия ветвей вены сетчатки, синдром Ирвина-Гасса (после катаракты и постхирургический), пигментный ретинит, парспланит, дробьевидная хориоретинопатия, эпиретинальная мембрана, кистозный макулярный отек, парафовеолярный телеангиэктаз, тракционные макулопатии, витремакулярные тракционные синдромы, отслоение сетчатки, нейроретинит, идиопатический макулярный отек, ретинит, сухой глаз (кератоконъюнктивит Сикка), весенний кератоконъюнктивит, атопический кератоконъюнктивит, увеит (такой как передний увеит, панувеит, задний увеит, связанный с увеитом макулярный отек), склерит, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, возрастная макулярная дистрофия, гепатит, панкреатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, болезнь Аддисона, гипопизит, тиреоидит, диабет I типа, гигантоклеточный артериит, нефрит, включая волчаночный нефрит, васкулит с поражением органов, такой как гломеруло-нефрит, васкулит, включающий гигантоклеточный артериит, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, болезнь Бехчета, болезнь Кавасаки, артериит Такаясу, гангренозная пиодермия, васкулит с поражением органов и острое отторжение трансплантированных органов. Применение ингибиторов ВЕТ для лечения ревматоидного артрита представляет особый интерес.

В одном из воплощений острое или хроническое аутоиммунное или воспалительное состояние представляет собой нарушение липидного метаболизма через регуляцию АРО-А1, такое как гиперхолестеринемия, атеросклероз и болезнь Альцгеймера.

В другом воплощении острое или хроническое аутоиммунное или воспалительное состояние представляет собой респираторное расстройство, такое как астма или хроническая обструктивная болезнь легких.

В другом воплощении острое или хроническое аутоиммунное или воспалительное состояние представляет собой системное воспалительное расстройство, такое как ревматоидный артрит, остеоартрит, острая подагра, псориаз, системная красная волчанка, рассеянный склероз или воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит).

В другом воплощении острое или хроническое аутоиммунное или воспалительное состояние представляет собой рассеянный склероз.

В другом воплощении острое или хроническое аутоиммунное или воспалительное состояние представляет собой диабет I типа.

Ингибиторы ВЕТ могут являться полезными в лечении заболеваний или состояний, который включают воспалительные ответы на инфицирования бактериями, вирусами, грибами, паразитами или их токсинами, такие как сепсис, острый сепсис, септический синдром, септический шок, эндотоксикоз, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), синдром полиорганной недостаточности, синдром токсического шока, острое повреждение легких, ARDS (респираторный дистресс-синдром взрослых), острая почечная недостаточность, молниеносный гепатит, ожоги, острый панкреатит, постхирургические синдромы, саркоидоз, реакции Яриша-Герксгеймера, энцефалит, миелит, менингит, малярия и SIRS, связанный с вирусными инфекциями, такими как грипп, опоясывающий лишай, простой герпес и коронавирус. В одном из воплощений заболевание или состояние, которое включает воспалительный ответ на инфицирование бактериями, вирусом, грибами, паразитом или их токсинами, представляет собой острый сепсис.

Ингибиторы ВЕТ могут быть полезны в лечении состояний, связанных с ишемическо-реперфузионным повреждением, таких как инфаркт миокарда, цереброваскулярная ишемия (инсульт), острый коронарный синдром, реперфузионное повреждение почек, трансплантация органов, аортокоронарное шунтирование, процедуры в условиях искусственного кровообращения, легочная, почечная, печеночная, желудочно-кишечная эмболия или закупорка периферических сосудов конечностей.

Ингибиторы ВЕТ могут быть полезны в лечении фиброзных состояний, таких как идиопатический фиброз легких, почечный фиброз, постоперационная стриктура, образование келоидного рубца, склеродерма (включая болезнь белых пятен), сердечный фиброз и кистозный фиброз.

Ингибиторы ВЕТ могут быть полезны в лечении вирусных инфекций, таких как инфекции и реактивации простого герпеса, герпес губ, инфекции и реактивации опоясывающего герпеса, ветряная оспа, опоясывающий лишай, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), цервикальная неоплазия, аденовирусные инфекции, в том числе острые респираторные заболевания, поксвирусные инфекции, такие как коровья оспа и натуральная оспа, и вирус африканской чумы свиней. В одном из воплощений вирусная инфекция представляет собой инфекцию ВПЧ кожи или цервикального эпителия. В другом воплощении вирусная инфекция представляет собой латентную инфекцию ВИЧ.

Ингибиторы ВЕТ могут быть полезны в лечении рака, в том числе гематологического (такого как лейкоз, лимфома и множественная миелома), эпителиального, в том числе карциномы легкого, молочной железы и толстой кишки, карциномы средней линии, мезенхимальных, печеночных, почечных и неврологических опухолей.

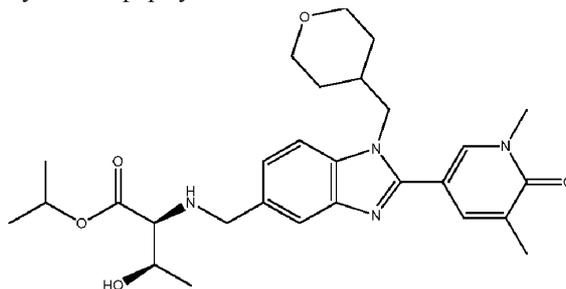
Ингибиторы ВЕТ могут быть полезны в лечении одного или более раковых заболеваний, выбранных из рака мозга (глиомы), глиобластомы, синдрома Банаян-Зонана, болезни Коудена, болезни Лермита-Дюкло, рака молочной железы, отечно-инфильтративного рака молочной железы, колоректального рака, опухоли Вильма, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, эпендимомы, медуллобластомы, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака почки, рака легкого, рака печени, меланомы, плоскоклеточного рака, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, саркомы, остеосаркомы, гигантоклеточной опухоли кости, рака щитовидной железы, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелолейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лейкоза ворсистых клеток, острого лимфобластного лейкоза, острого миелолейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмацитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мантийноклеточного лейкоза, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, лейкоза смешанного происхождения, эритролейкоза, злокачественной лимфомы, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфобластной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, нейробластомы, рака мочевого пузыря, рака уретера, рака вульвы, рака шейки матки, рака эндометрия, рака почки, мезотелиомы, рака пищевода, рака слюнных желез, гепатоклеточного рака, рака желудка, рака носоглотки, буккального рака, рака ротовой полости, GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль), NUT-срединной карциномы и рака яичка.

В одном из воплощений рак представляет собой лейкоз, например лейкоз, выбранный из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и лейкоза смешанного происхождения (MLL). В другом воплощении рак представляет собой NUT-срединную карциному. В другом воплощении рак представляет собой множественную миелому. В другом воплощении рак представляет собой рак легкого, такой как мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В другом воплощении рак представляет собой нейробластому. В другом воплощении рак представляет собой лимфому Беркитта. В другом воплощении рак представляет собой рак шейки матки. В другом воплощении рак представляет собой рак пищевода. В другом воплощении рак представляет собой рак яичника. В другом воплощении рак представляет собой рак молочной железы. В другом воплощении рак представляет собой колоректальный рак.

В одном из воплощений заболевание или состояние, при котором показан ингибитор ВЕТ, выбрано из заболеваний, связанных с синдромом системного воспалительного ответа (SIRS), таких как сепсис, ожоги, панкреатит, обширная травма, кровотечение и ишемия. В этом воплощении ингибитор ВЕТ будут вводить в момент постановки диагноза для уменьшения частоты возникновения SIRS, возникновения шока, синдрома полиорганной недостаточности, который включает возникновение острого повреждения легких, ARDS (синдром острой дыхательной недостаточности), острое повреждение почек, печени, сердца или органов желудочно-кишечного тракта и летальный исход. В другом воплощении ингибитор ВЕТ будут вводить перед хирургическими или иными процедурами, связанными с высоким риском сепсиса, кровотечения, обширного повреждения тканей, SIRS или MODS (синдром полиорганной недостаточности). В конкретном воплощении заболевание или состояние, при котором показан ингибитор ВЕТ, представляет собой сепсис, септический синдром, септический шок и эндотоксикоз. В другом воплощении ингибитор ВЕТ показан для лечения острого или хронического панкреатита. В другом воплощении ингибитор ВЕТ показан для лечения ожогов.

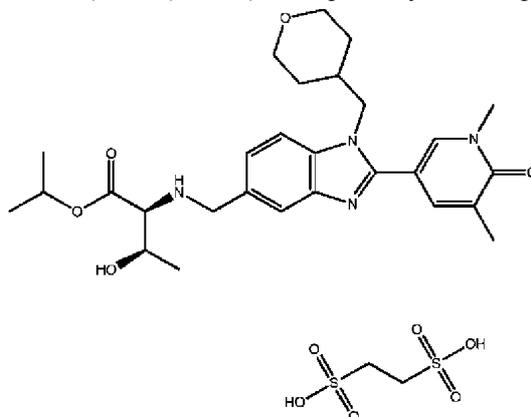
В другом аспекте в настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат формулы



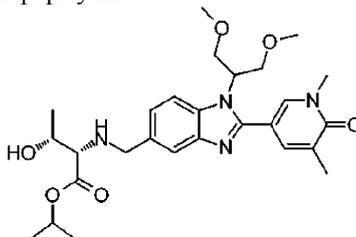
или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена соль 1,2-этанedisульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата формулы



для применения в терапии.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен (2S,3R)-изопропил-2-(((1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат формулы



или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена, в частности ингибитор ВЕТ, включая каждое и все из перечисленных выше показаний.

В другом аспекте в настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аутоиммунных и воспалительных заболеваний и рака.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении ревматоидного артрита.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания или рака, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения ревматоидного артрита, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для использования в лечении аутоиммунного или воспалительного заболевания, или рака.

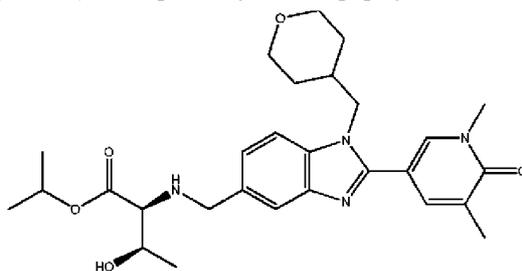
В другом аспекте настоящее изобретение направлено на применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для использования в лечении ревматоидного артрита.

#### Фармацевтические композиции/пути введения/дозировки

Хотя возможно, что для применения в терапии соединение формулы (I), а также его фармацевтически приемлемые соли могут быть введены в виде индивидуального химического вещества, обычно активный ингредиент представляют в виде фармацевтической композиции.

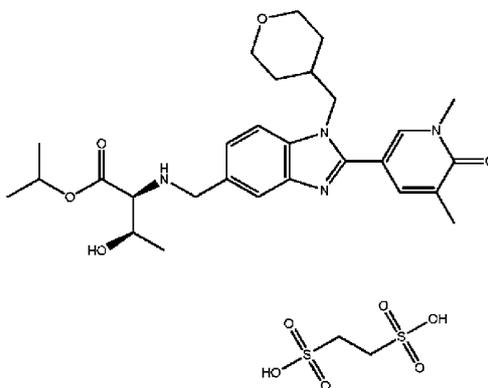
В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат формулы

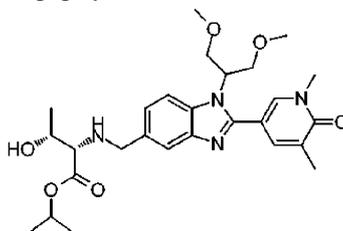


или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соль 1,2-этансульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата формулы



В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая (2S,3R)-изопропил-2-(((1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат формулы



или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Эксципиент(ы) должен быть фармацевтически приемлемым и совместимым с другими ингредиентами композиции. В соответствии с другим аспектом изобретения также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Фармацевтическую композицию можно использовать в лечении любого из заболеваний, описанных в данном изобретении.

Так как соединения формулы (I) предназначены для применения в фармацевтических композициях, понятно, что каждое из них представлено по существу в чистой форме, например по меньшей мере 85%-ной чистоты, особенно по меньшей мере 98%-ной чистоты (% по массе).

Фармацевтические композиции могут быть представлены в стандартных лекарственных формах, содержащих предварительно определенное количество активного ингредиента на стандартную дозу. Предпочтительными композициями стандартных доз являются композиции, содержащие суточную дозу активного ингредиента, или ее субдозу, или подходящую часть. Таким образом, такие стандартные дозы можно вводить более чем один раз в сутки.

Фармацевтические композиции могут быть приспособлены для введения любым подходящим путем, например пероральным (включая буккальный или подъязычный), ректальным, ингаляционным, интраназальным, местным (включая буккальный, подъязычный или чрескожный), глазным (включая местный, внутриглазной, субконъюнктивальный, эписклеральный, субтеноновый), вагинальным или парентеральным (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный или внутрикожный) путем. Такие композиции могут быть получены любым способом, известным в области фармацевтики, например путем смешивания активного ингредиента с эксципиентом(ами).

В одном из аспектов фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения.

В другом аспекте соединение по изобретению может быть изготовлено в виде препарата таким образом, чтобы облегчить доставку указанного соединения внутриклеточно.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть представлены как отдельные формы, такие как таблетки или капсулы; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных и неводных жидкостях, съедобные пены или взбитые пены или эмульсии типа масло-в-воде или эмульсии типа вода-в-масле.

Порошки, подходящие для включения в таблетки или капсулы, могут быть получены путем измельчения соединения до подходящего малого размера (например, путем микронизации) и смешивания с фармацевтическим эксципиентом, полученным аналогичным образом, таким как съедобный углевод, например крахмал или маннит. Также могут присутствовать, например, вкусоароматический агент, консервант, диспергирующий агент и краситель.

Капсулы могут быть изготовлены путем получения порошковой смеси, как описано выше, и заполнения формованных желатиновых оболочек. Перед операцией заполнения к порошковой смеси могут быть добавлены глиданты и смазывающие агенты, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или твердый полиэтиленгликоль натрия. Также может быть добавлен агент для улучшения распадаемости или солибилизирующий агент, такой как агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия для улучшения доступности лекарственного средства после проглатывания капсулы.

Кроме того, когда это желательно или необходимо, в смесь также могут быть включены подходящие связующие агенты, глиданты, смазывающие агенты, подсластители, вкусо-ароматические агенты, агенты для улучшения распадаемости и красители. Подходящие связующие агенты включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как камедь акации, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Смазывающие агенты, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают крахмал, метилцеллюлозу, агар-агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п. Таблетки изготавливают, например, путем получения порошковой смеси, гранулирования или комкования, добавления смазывающего агента и разрыхлителя и прессования в таблетки. Порошковую смесь получают путем смешивания измельченного подходящим образом соединения с разбавителем или основой, как описано выше, и возможно со связующим, таким как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, замедлителем растворения, таким как парафин, ускорителем резорбции, таким как четвертичная соль, и/или абсорбирующим агентом, таким как бентонит, каолин или дикальция фосфат. Порошковая смесь может быть гранулирована путем увлажнения связующим агентом, таким как сироп, крахмальная паста, камедь акации или растворами целлюлозных или полимерных материалов, и пропускания через сито. В качестве альтернативы гранулированию, порошковая смесь может быть пропущена через машину для таблетирования, и результат представляет собой неидеально формованные комки, которые распадаются на гранулы. Гранулы могут быть смазаны для предотвращения приклеивания к таблетировающим формам путем добавления стеариновой кислоты, стеаратной соли, талька или минерального масла. Затем смазанную смесь прессуют в таблетки. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также могут быть объединены со свободнотекущим инертным эксципиентом и спрессованы в таблетки напрямую без стадий гранулирования или комкования. Может быть нанесено прозрачное или непрозрачное защитное покрытие, состоящее из защитного слоя шеллака, слоя сахара или полимерного материала, и гладкого покрытия воском. В эти покрытия могут быть добавлены красители для различения разных стандартных дозировок.

Пероральные жидкости, такие как растворы, сиропы и эликсиры, могут быть получены в стандартной лекарственной форме, так что данное количество содержит предварительно определенное количество соединения. Сиропы могут быть получены путем растворения соединения в подходящем образом

ароматизированном водном растворе, в то время как эликсиры получают путем использования нетоксичного спиртового носителя. Суспензии могут быть изготовлены путем диспергирования соединения в нетоксичном носителе. Также могут быть добавлены солубилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленсорбитовые простые эфиры, консерванты, вкусоароматическая добавка, такая как масло перечной мяты, или природные подсластители, или сахарин, или другие искусственные подсластители и т.п. Композиции для перорального введения могут быть предназначены для обеспечения модифицированного профиля высвобождения для поддержания или контроля иным образом высвобождения терапевтически активного агента.

Где это является подходящим, композиции стандартных лекарственных форм для перорального применения могут быть микроинкапсулированы. Может быть получена композиция для пролонгирования или замедления высвобождения, например, с помощью покрытия или включения измельченного вещества в полимеры, воск или т.п.

Фармацевтические композиции для назального или ингаляционного введения могут быть удобным образом изготовлены в виде аэрозолей, растворов, суспензий, гелей или сухих порошков.

Для фармацевтических композиций, подходящих и/или предназначенных для ингаляционного введения, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль находились в форме с уменьшенным размером частиц, например, полученной путем микронизации. Предпочтительный размер частиц измельченного (например, микронизованного) соединения или соли определен значением  $D_{50}$  от примерно 0,5 до примерно 10 мкм (например, как измерено с использованием лазерной дифракции).

Для фармацевтических композиций, подходящих для ингаляционного введения, фармацевтическая композиция может представлять собой композицию сухого порошка или аэрозольный препарат, содержащий раствор или мелкодисперсную суспензию активного вещества в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе. Композиции сухого порошка могут содержать порошковую основу, такую как лактоза, глюкоза, трегалоза, маннит или крахмал, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль (предпочтительно в форме с уменьшенным размером частиц, например в микронизированной форме) и возможно модификатор свойств, такой как L-лейцин или другая аминокислота и/или соль металла и стеариновой кислоты, такая как стеарат кальция или магния. Предпочтительно композиция сухого порошка для ингаляции содержит сухую порошковую смесь лактозы, например лактозы моногидрат, и соединение формулы (I) или его соль.

В одном из воплощений композиция сухого порошка, подходящая для ингаляционного введения, может быть включена во множество герметичных контейнеров для доз, собранных в лекарственную(ые) упаковку(и), установленную внутри подходящего устройства для ингаляции. Контейнеры могут быть разрывающимися, отслаивающимися или предназначенными для открывания другим образом по одному за один раз, и дозы композиции сухого порошка могут вводиться путем ингаляции на мундштуке ингаляторного устройства, как известно в области техники. Упаковка с лекарственным средством может иметь различные формы, например форму диска или вытянутого стрипа. Репрезентативные устройства для ингаляции представляют собой устройство для ингаляции DISKHALER™, устройство для ингаляции DISKUS™, устройство для ингаляции ELLIPTA™, представленные на рынке GlaxoSmithKline. Устройство для ингаляции DISKUS™, например, описано в GB 2242134A, а устройство для ингаляции ELLIPTA™, например, описано в WO 03/061743 A1, WO 2007/012871 A1 и/или WO2007/068896.

Фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, включают водные или неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты и растворенные вещества, которые придают композиции изотоничность с кровью предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Композиции могут быть представлены в однодозовых и многодозовых контейнерах, например герметичных ампулах и сосудах, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем лишь добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного введения растворы для инъекций могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Фармацевтические композиции, предназначенные для местного введения, могут быть изготовлены в виде мазей, кремов, суспензий, эмульсий, лосьонов, порошков, паст, гелей, пенки, спреев, аэрозолей или масел. Такие фармацевтические композиции могут содержать традиционные добавки, которые включают, но не ограничиваются этим, консерванты, растворители для улучшения проникновения лекарственного средства, соразтворители, смягчающие агенты, пропелленты, агенты, модифицирующие вязкость (желирующие агенты), поверхностно-активные вещества и носители. В одном из воплощений предложена фармацевтическая композиция, предназначенная для местного введения, которая содержит от 0,01 до 10% или от 0,01 до 1% соединения формулы (I)-(XVI) или его фармацевтически приемлемой соли от массы композиции.

Для обработки глаза или других внешних тканей, например, рта и кожи, композиции предпочтительно наносят в виде местной мази, крема, геля, спрея или пены. Будучи изготовленным в виде мази,

активный ингредиент может быть включен или в парафиновую, или в смешиваемую с водой основу для мази. Альтернативно, активный ингредиент может быть изготовлен в виде крема с основой для мази типа масло-в-воде или основой типа вода-в-масле. Фармацевтические композиции, предназначенные для местного введения в глаз, включают глазные капли, где активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно в водном носителе.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли будет зависеть от нескольких факторов, включая, например, возраст и массу субъекта, точное состояние, требующее лечения и его тяжесть, природу фармацевтического препарата и путь введения, и в конечном счете будет определено на усмотрение лечащего врача или ветеринара. В фармацевтической композиции каждая стандартная доза для перорального введения предпочтительно содержит от 0,01 до 1000 мг, более предпочтительно, от 0,5 до 100 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, рассчитанного как свободное основание.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Комбинированные терапии согласно настоящему изобретению включают введение по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и применение по меньшей мере одного другого терапевтически активного агента. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и другой(ие) терапевтически активный(ые) агент(ы) может быть введено вместе в одной фармацевтической композиции или отдельно, и при введении отдельно это может происходить одновременно или последовательно в любом порядке.

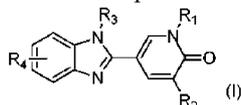
В другом аспекте предложен комбинированный продукт, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более другими терапевтически активными агентами и возможно одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Специалисту в данной области будет понятно, что, там где это целесообразно, другой(ие) терапевтический(ие) ингредиент(ы) может быть использован в форме солей, например солей щелочных металлов или аминов, или в форме солей добавления кислоты, или в форме сольватов, например гидратов, для оптимизации активности, и/или стабильности, и/или физических характеристик терапевтического ингредиента, таких как растворимость. Также будет понятно, что, там где это целесообразно, терапевтические ингредиенты могут быть использованы в оптически чистой форме.

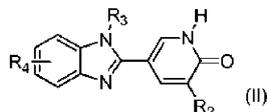
Комбинации, на которые ссылаются выше, могут быть удобным образом представлены для применения в форме фармацевтической композиции, и таким образом, фармацевтические композиции содержат комбинацию с фармацевтически приемлемым эксципиентом, как определено выше.

#### Общие пути синтеза

Соединения формулы (I) и их соли могут быть получены с помощью методологии, описанной далее, составляющей дальнейшие аспекты данного изобретения



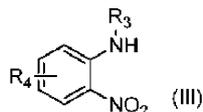
Соответственно, предложен способ получения соединения формулы (I), включающий алкилирование соединения формулы (II)



где  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

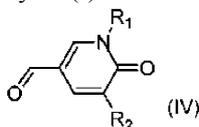
Например, соединение формулы (II) растворяют в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, затем обрабатывают подходящим основанием в присутствии алкилгалогенида и нагревают при подходящей температуре в течение подходящего времени с получением после очистки соединений формулы (I), где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

Предложен способ получения соединения формулы (I), включающий циклизацию соединения формулы (III)

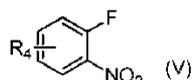


где  $R_3$  и  $R_4$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

Например, соединения формулы (III) растворяют в смеси растворителей, такой как этанол/вода, затем обрабатывают подходящим альдегидом формулы (IV) в присутствии дитионита натрия и нагревают при подходящей температуре в течение подходящего времени с получением после очистки соединений формулы (I). Альдегиды, упомянутые выше, соответствуют общей формуле (IV), где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> являются такими, как определено для соединения формулы (I)



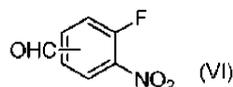
Предложен способ получения соединения формулы (III), включающий нуклеофильную функционализацию соединения формулы (V)



где R<sub>4</sub> является таким, как определено выше для соединения формулы (I).

Например, соединение формулы (V) растворяют в растворителе, таком как тетрагидрофуран, затем обрабатывают подходящим амином, содержащим R<sub>3</sub>, как определено выше для соединения формулы (I), в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин. Затем смесь нагревают до подходящей температуры в течение подходящего времени с получением после очистки соединений формулы (III).

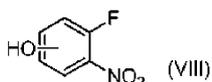
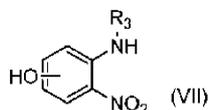
Предложен способ получения соединения формулы (V), включающий восстановительное аминирование соединения формулы (VI)



где (VI) растворяют в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, к которому добавляют подходящим образом функционализированный амин и добавку, такую как уксусная кислота.

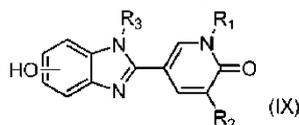
Смесь перемешивают при подходящей температуре в течение определенного времени, после чего добавляют восстановитель, такой как триацетоксиборгидрид натрия. Смесь перемешивают в течение подходящего времени с получением после очистки соединений формулы (V), где R<sub>4</sub> является таким, как определено выше для соединения формулы (I).

Предложен способ получения соединения формулы (VII), включающий функционализацию соединения формулы (VIII)



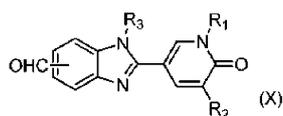
где соединение формулы (VIII) растворяют в растворителе, таком как диоксан, и затем обрабатывают подходящим амином, содержащим R<sub>3</sub>, как определено выше для соединения формулы (I), в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин.

Затем смесь нагревают при подходящей температуре в течение подходящего времени с получением после очистки соединений формулы (VII). Затем полученные соединения общей формулы (VII) могут быть приведены во взаимодействие с альдегидами формулы (IV) в присутствии дитионита натрия в подходящей смеси растворителей, такой как этанол/вода при подходящей температуре в течение подходящего времени с получением после очистки соединений формулы (IX)



Затем полученные соединения могут быть далее обработаны путем процедур последовательного алкилирования, окисления и восстановительного аминирования специалистом в данной области с получением других функционализированных молекул, подходящих под общую формулу (I), где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

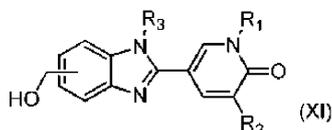
Предложен способ получения соединения формулы (I), включающий функционализацию соединения формулы (X)



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

Например, соединение формулы (X) растворяют в смеси растворителей, содержащей ацетонитрил и воду, затем обрабатывают подходящим основанием в присутствии триметилсульфония йодида и нагревают при подходящей температуре в течение подходящего времени с получением после обработки функционализированных промежуточных соединений. Затем эти соединения могут быть далее обработаны, например, путем растворения в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, и добавления кислоты Льюиса, такой как диэтилэфират трифторида бора. После перемешивания при подходящей температуре в течение подходящего времени добавление функционализированного амина, основания и восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия, после подходящего времени реакции, обработки и очистки позволит получить соединения общей формулы (I), где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

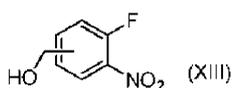
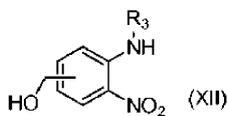
Предложен способ получения соединения формулы (X), включающий функционализацию соединения формулы (XI)



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

Например, соединение формулы (XI) растворяют в растворителе, таком как дихлорметан, и обрабатывают подходящим окислителем в течение подходящего времени с получением после очистки соединений формулы (X).

Предложен способ получения соединения формулы (XIII), включающий функционализацию соединения формулы (XIII)



где соединение формулы (XIII) растворяют в растворителе, таком как тетрагидрофуран, затем обрабатывают подходящим амином, содержащим  $R_3$ , как определено выше для соединения формулы (I), в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин.

Затем смесь нагревают при подходящей температуре в течение подходящего времени с получением после очистки соединений формулы (XII). Затем полученные соединения общей формулы (XII) могут быть приведены во взаимодействие с альдегидами формулы (IV) в присутствии дитионита натрия в подходящей смеси растворителей, такой как этанол/вода, при подходящей температуре в течение подходящего времени с получением после очистки соединений формулы (XI), где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

В дополнение к этому предложен способ получения соединения формулы (I), включающий функционализацию соединения формулы (X), где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I). Например, соединение формулы (X) растворяют в растворителе, таком как дихлорметан, после чего обрабатывают подходящим образом функционализированным амином в присутствии добавки, такой как триэтиламин. После подходящего времени реакции полученное промежуточное соединение может быть восстановлено после добавления восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия, в течение подходящего времени и при подходящей температуре, последующая обработка и очистка смеси позволит получить соединения общей формулы (I), где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

Кроме того, предложен способ получения соединений формулы (I), где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I), и  $R_4$  содержит функционализированную карбоновую кислоту. Например, соединение общей формулы (I) растворяют в смеси растворителей, такой как тетрагидрофуран/метанол/вода, затем обрабатывают основанием, таким как гидроксид лития, в течение подходящего времени с получением после очистки соединения общей формулы (I), где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$

являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

Соединения (IV), (VI), (VIII) и (XIII) доступны в продаже, например от Sigma Aldrich.

#### Примеры

Таким образом, следующие примеры служат для иллюстрации их получения, но не должны считаться ограничивающими объем изобретения каким-либо образом.

В получении промежуточных соединений и примеров использование фразы "получен из промежуточного соединения X" или "получен из примера Y" указывает на то, где найти пример получения используемых соединений (например, промежуточного соединения X или примера Y), а необязательное использование точного получения.

#### Сокращения.

Ac	Ацетил
Bn	Бензил
Boc	<i>tert</i> -Бутилоксикарбонил
dba	Дибензилиденацетон
DCM	Дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EDC	<i>N</i> -(3-Диметиламинопропил)- <i>N</i> -этилкарбодиимид
ee	Энантиомерный избыток
Et	Этил
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
Ч или ч	Час(ы)
HATU	<i>O</i> -(7-Азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N,N</i> -тетраметилурия гексафторфосфат
HOBT	Гидроксibenзотриазол
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IC50	Полумаксимальная ингибирующая концентрация
IPA	Изопропиловый спирт
LCMS	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MDAP	Массонаправленная автопрепаративная HPLC
Me	Метил
MPER	Реагент для экстракции животного белка
MS	Масс-спектрометрия
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Бутиллитий
NMP	<i>N</i> -Метил-2-пирролидон
ЯМР	Ядерно-магнитный резонанс
Pd/C	Палладий на углеводе
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
м.д.	Частей на миллион
pTSA	<i>p</i> -Толуолсульфоновая кислота
rt	Время удержания
SCX	Сульфоновая кислота, сильный катионный обмен
SPE	Твердофазная экстракция
<i>t</i> Bu	Третичный бутил
TFA	Трифторуксусная кислота
<i>t</i> <sub>RET</sub>	Время удержания
THF	Тetraгидрофуран
УФ	Ультрафиолет

Экспериментальные особенности.

ЯМР.

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировали или в  $\text{CDCl}_3$ , или в  $\text{DMSO-d}_6$ , или на спектрометре Bruker DPX 400, или Bruker Avance DRX, или Varian Unity 400, или JEOL Delta, все из которых работали при 400 МГц. Использованный внутренний стандарт представлял собой тетраметилсилан или остаточный протонированный растворитель при 7.25 м.д. для  $\text{CDCl}_3$  или 2.50 м.д. для  $\text{DMSO-d}_6$ .

LCMS.

Система А.

Колонка: внутренний диаметр 50×2,1 мм, 1,7 мкм Acquity UPLC BEH  $\text{C}_{18}$ .

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 40°C.

Диапазон детектирования УФ: от 210 до 350 нм.

Масс-спектр: Регистрировали на масс-спектрометре с использованием ионизации электроспреем при чередующемся сканировании при положительном и отрицательном режимах.

Растворители:

А: 0,1% об./об. муравьиная кислота в воде;

В: 0,1% об./об. муравьиная кислота в ацетонитриле.

Градиент:

<u>Время (мин)</u>	<u>А%</u>	<u>В%</u>
0	97	3
1,5	0	100
1,9	0	100
2,0	97	3

Система В.

Колонка: внутренний диаметр 50×2,1 мм, 1,7 мкм Acquity UPLC BEH  $\text{C}_{18}$ .

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 40°C.

Диапазон детектирования УФ: от 210 до 350 нм.

Масс-спектр: Регистрировали на масс-спектрометре с использованием ионизации электроспреем при чередующемся сканировании при положительном и отрицательном режимах.

Растворители:

А: 10 мМ бикарбонат аммония в воде, доведенный до pH 10 раствором аммиака;

В: ацетонитрил.

Градиент:

<u>Время (мин)</u>	<u>А%</u>	<u>В%</u>
0	99	1
1,5	3	97
1,9	3	97
2,0	0	100

Система С.

Колонка: внутренний диаметр 50×2,1 мм, 1,7 мкм Acquity UPLC CSH  $\text{C}_{18}$ .

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 40°C.

Диапазон детектирования УФ: от 210 до 350 нм.

Масс-спектр: Регистрировали на масс-спектрометре с использованием ионизации электроспреем при чередующемся сканировании при положительном и отрицательном режимах.

Использованные растворители представляли собой:

А = 0,1% об./об. раствор трифторуксусной кислоты в воде;

В = 0,1% об./об. раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

Градиент:

<u>Время (мин)</u>	<u>А%</u>	<u>В%</u>
0	95	3
1,5	5	95
1,9	5	95
2,0	95	5

Система D.

Колонка: внутренний диаметр 50×2,1 мм, 1,7 мкм Acquity UPLC CSH  $\text{C}_{18}$ .

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 40°C.

Диапазон детектирования УФ: от 210 до 350 нм.

Масс-спектр: Регистрировали на масс-спектрометре с использованием ионизации электроспреем при чередующемся сканировании при положительном и отрицательном режимах.

Использованные растворители представляли собой:

A = 10 mM бикарбонат аммония в воде, доведенный до pH 10 раствором аммиака;

B = ацетонитрил.

Градиент:

<u>Время (мин)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
0	97	3
1,5	5	95
1,9	5	95
2,0	97	3

Система E.

Колонка: XBridge BEH C18 (50×4,6 мм, 2,5 мкм).

Скорость потока: 1,3 мл/мин.

Температура: 35°C.

Растворители:

A: 5 mM бикарбонат аммония в воде (pH 10),

B: ацетонитрил.

Градиент:

<u>Время (мин)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
0	95	5
0,5	95	5
1	85	15
3,3	2	98
6,0	2	98
6,1	95	5
6,5	95	5

Система F.

Колонка: Acquity BEH C18 (50×2,1 мм, 1,7 мкм).

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Температура: 35°C.

Растворители:

A: 0,1%-ная муравьиная кислота в воде,

B: 0,1%-ная муравьиная кислота в ацетонитриле.

Градиент:

<u>Время (мин)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
0	97	3
0,4	97	3
3,2	2	98
3,8	2	98
4,2	97	3
4,5	97	3

Система G.

Колонка: Acquity BEH C18 (50×2,1 мм, 1,7 мкм).

Скорость потока: 0,45 мл/мин.

Температура: 35°C.

Растворители:

A: 0,05%-ная муравьиная кислота в воде,

B: 0,05%-ная муравьиная кислота в ацетонитриле.

Градиент:

<u>Время (мин)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
0	3	97
0,4	3	97
7,5	98	2
9,5	98	2
9,6	3	97
10	3	97

Система H.

Колонка: XBridge BEH C18 (50×4,6 мм, 2,5 мкм).

Скорость потока: 1,3 мл/мин.

Температура: 35°C.

Растворители:

A: 5 мМ бикарбонат аммония в воде (pH 10),

B: ацетонитрил.

Градиент:

<u>Время (мин)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
0	95	5
0,5	95	5
1	85	15
6	2	98
9	2	98
9,5	95	5
10	95	5

Система I.

Колонка: внутренний диаметр 50×2,1 мм, 1,7 мкм Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>.

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 40°C.

Диапазон детектирования УФ: от 210 до 350 нм.

Масс-спектр: Регистрировали на масс-спектрометре с использованием ионизации электроспреем при чередующемся сканировании при положительном и отрицательном режимах.

Растворители:

A: 0,1% об./об. муравьиная кислота в воде,

B: 0,1% об./об. муравьиная кислота в ацетонитриле.

Градиент:

<u>Время (мин)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
0	97	3
1,5	5	95
1,9	5	95
2,0	97	3

Система J.

Колонка: внутренний диаметр 50×2,1 мм, 1,7 мкм Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>.

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 40°C.

Диапазон детектирования УФ: от 210 до 350 нм.

Масс-спектр: Регистрировали на масс-спектрометре с использованием ионизации электроспреем при чередующемся сканировании при положительном и отрицательном режимах.

Растворители:

A: 10 мМ бикарбонат аммония в воде, доведенный до pH 10 раствором аммиака,

B: ацетонитрил.

Градиент:

<u>Время (мин)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
0	97	3
0,05	97	3
1,5	5	95
1,9	5	95
2,0	97	3

Массонаправленная автопрепаративная HPLC (mass-directed autopreparative HPLC, MDAP).

Массонаправленную автопрепаративную HPLC осуществляли в условиях, приведенных ниже. УФ-детектирование представляло собой усредненный сигнал от длин волн 210-350 нм, и масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре с использованием ионизации электроспреем при чередующемся сканировании при положительном и отрицательном режимах.

Способ А.

Способ А осуществляли на колонке Sunfire C<sub>18</sub> (обычно внутренний диаметр 150×30 мм, 5 мкм диаметр упаковки) при температуре окружающей среды. Использованные растворители представляли собой:

А = 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде,

В = 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Способ В.

Способ В осуществляли на колонке XBridge C<sub>18</sub> (обычно внутренний диаметр 100×30 мм, 5 мкм диаметр упаковки) при температуре окружающей среды. Использованные растворители представляли собой:

А = 10 мМ водный бикарбонат аммония, доведенный до pH 10 раствором аммиака,

В = ацетонитрил.

### Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1. 5-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид.

5-Бром-3-метилпиридин-2(1H)-он (доступный в продаже, например, от Sigma Aldrich) (1,5 г, 7,98 ммоль) добавляли в колбу, которую продували азотом. Добавляли безводный THF (75 мл) и раствор перемешивали в атмосфере азота на бане сухой лед/ацетон в течение 20 мин. К смеси по каплям добавляли 1,6 М н-бутиллитий в гексанах (14,96 мл, 23,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота на бане сухой лед/ацетон в течение 3 ч. По каплям добавляли безводный DMF (14,83 мл, 191 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота на бане сухой лед/ацетон в течение 1 ч. Ее гасили с использованием насыщенного водного раствора хлорида аммония (30 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Полученную суспензию распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили и упаривали при пониженном давлении с получением бледно желтого-твердого вещества. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, и отфильтрованное твердое вещество собирали в виде указанного в заголовке соединения (Партия 1, 210,8 мг). Водные слои от предыдущих экстракций объединяли и повторно экстрагировали DCM (4×75 мл и 4×100 мл). Объединенные органические слои сушили и упаривали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества. Жидкий остаток азеотропно отгоняли с толуолом (2×30 мл) и растворители удаляли при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и отфильтрованное твердое вещество собирали в виде указанного в заголовке соединения (Партия 2, 452,4 мг). Общий выход реакции составлял 61%.

Партия 1: LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,41$  мин,  $\text{MH}^+ = 138$ .

Партия 2: LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,41$  мин,  $\text{MH}^+ = 138$ .

Промежуточное соединение 2. 1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид.

Смесь 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для иллюстративного получения см. промежуточное соединение 1, 5 г, 36,5 ммоль) и карбоната калия (10,08 г, 72,9 ммоль) в DMF (50 мл) охлаждали на бане лед/вода и по каплям добавляли метилйодид (5,70 мл, 91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин в атмосфере азота и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение последующих 2,5 ч. Твердое вещество удаляли путем фильтрации и полученный раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc (2×150 мл) и раствором 1:1 вода:насыщенный рассол (150 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в DCM и очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 100 г) с использованием градиента 0-50% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г, 80%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,46$  мин,  $\text{MH}^+ = 152$ .

Промежуточное соединение 3. (S)-Циклопентил-2-амино-4-метилпентаноат 4-метилбензол-сульфонат.

В круглодонную колбу загружали (S)-2-амино-4-метилпентановую кислоту (5 г, 38,1 ммоль), циклогексан (100 мл), моногидрат тозилловой кислоты (9,43 г, 49,6 ммоль) и циклопентанол (35 мл, 386 ммоль). Присоединяли конденсатор Дина-Старка и смесь нагревали до 130°C для обеспечения полного растворения. Смесь перемешивали при этой температуре в течение выходных, после чего оставляли стоять при комнатной температуре в течение 7 суток. Осажденное твердое вещество выделяли путем фильтрации и последовательно промывали циклогексаном и этилацетатом. Твердое вещество сушили в вакууме с по-

лучением указанного в заголовке соединения (5,56 г) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ):  $\delta$  7.62-7.79 (m, 2H), 7.25 (d,  $J=7,83$  Гц, 2H), 5.15-5.42 (m, 1H), 3.97 (t,  $J=6,97$  Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.42-2.10 (m, 11H), 1.02 (d,  $J=7,09$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 4. (2S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат.

Смесь (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановой кислоты (2,5 г, 11,51 ммоль), диизо-пропилэтиламина (2,97 г, 4,02 мл, 23,01 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола гидрата (2,12 г, 13,84 ммоль), EDC (2,65 г, 13,81 ммоль) и тетрагидрофуран-3-ола (10,14 г, 9,33 мл, 115 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Органическую фазу промывали 1 М хлористоводородной кислотой (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (3,19 г) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ ):  $\delta$  5.34 (d,  $J=1,71$  Гц, 1H), 4.93-5.09 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 3.72-3.97 (m, 4H), 2.07-2.23 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.82-1.02 (m, 6H).

Промежуточное соединение 5. (2S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-3-метилбутаноата гидрохлорид.

Раствор (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (для получения см. промежуточное соединение 4, 3,1 г, 10,79 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали 4 М хлоридом водорода в диоксане (10 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали и остаток азеотропно отгоняли с толуолом ( $\times 3$ ) с получением указанного в заголовке соединения (1,81 г) в виде светло-коричневого масла. Неочищенный продукт использовали в последующих реакциях без очистки.

Промежуточное соединение 6. (2S,3R)-2-Гидрокси-2-метилпропил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксибутаноат.

В сосуде для микроволновой печи 2,2-диметилоксиран (2,058 мл, 23,17 ммоль) добавляли к смеси (2S,3R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (1,016 г, 4,63 ммоль) и бикарбоната натрия (2,038 г, 24,26 ммоль). Полученную смесь нагревали в микроволновом излучении при  $120^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Смесь фильтровали через закрепленный элюэнтный фильтр с использованием  $\text{EtOAc}$  в качестве элюента. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 1,75 г прозрачного масла в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (колонка с 50 г силикагеля), элюировали с использованием градиента 0-100%  $\text{EtOAc}$  в циклогексане на протяжении 10 объемов колонки. Подходящие фракции и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г) в виде прозрачного масла. Продукт использовали неочищенным на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 7. (2S,3R)-2-Гидрокси-2-метилпропил-2-амино-3-гидроксибутаноат.

4,0 М  $\text{HCl}$  в диоксане (1 мл, 32,9 ммоль) добавляли к (2S,3R)-2-гидрокси-2-метилпропил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксибутаноату (для получения см. промежуточное соединение 6, 85 мг, 0,292 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2,5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и масло растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением указанного в заголовке соединения (55,8 мг). Промежуточное соединение использовали неочищенным на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 8. (2S,3R)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксибутаноат.

(2S,3R)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-метоксибутановую кислоту (5000 мг, 21,44 ммоль), EDC (4931 мг, 25,7 ммоль), DMAP (262 мг, 2,144 ммоль) и  $\text{HOBT}$  (3939 мг, 25,7 ммоль) растворяли в  $\text{DIPEA}$  (7,49 мл, 42,9 ммоль) и DMF (25 мл). Раствор перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли (S)-тетрагидрофуран-3-ол (17,39 мл, 215 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (150 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органическую фракцию выделяли, и водный слой дважды повторно экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 150$  мл). Органические фракции объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло растворяли в DCM (3 мл) и раствор разделяли на две части, которые в свою очередь загружали в колонки с силикагелем (колонки по 100 г). Продукт элюировали градиентом 20-70% этилацетата в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (2156 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.84-5.99 (m, 1H), 5.25-5.33 (m, 1H), 4.11 (dd,  $J=4,04, 8,59$  Гц, 1H), 3.72-3.89 (m, 4H), 3.68 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.12-2.26 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.38-1.46 (m, 9H), 1.11-1.16 (m, 3H).

Промежуточное соединение 9. Гидрохлорид (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-3-метоксибутаноата.

(2S,3R)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксибутаноат (для получения см. промежуточное соединение 8, 5910 мг, 17,53 ммоль) растворяли в  $\text{HCl}$  (5 М в IPA) (35,1 мл, 176 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном

давлении, и полученное масло помещали в вакуумную печь на ночь с получением указанного в заголовке соединения (3890 мг, 93%-ный выход) в виде оранжевого кристаллического твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 10. 4-Метилбензолсульфонат (2S,3R)-неопентил-2-амино-3-гидроксипутаноата.

К суспензии (2S,3R)-2-амино-3-гидроксипутановой кислоты (2,27 г, 19,06 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрата (4,71 г, 24,77 ммоль) в циклогексане (100 мл) добавляли 2,2-диметилпропан-1-ол (13,44 г, 152 ммоль). Реакционную смесь снабжали конденсатором Дина-Старка и нагревали при 130°C в течение ночи. При охлаждении до комнатной температуры образовывалась белая суспензия, и ее упаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Белое твердое вещество растворяли в минимальном количестве горячего EtOAc и прозрачный раствор оставляли охлаждаться и затем помещали на баню лед/вода. Кристаллизация не происходила. Раствор упаривали при пониженном давлении и сушили в вакуумной печи в течение четырех ночей. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из EtOAc и оставляли охлаждаться, при этом образовывалось белое твердое вещество. Полученное белое твердое вещество удаляли путем фильтрации, промывали небольшим количеством твердого EtOAc и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 293 K): δ 0.94 (s, 9H), 1.22 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.84 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3.92 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3.99 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 5.61 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7.11 (m, J=7,8 Гц, 2H), 7.48 (m, J=8,1 Гц, 2H), 8.22 (ушир.с., 3H).

Промежуточное соединение 11. 4-Метилбензолсульфонат (2S,3R)-изобутил-2-амино-3-гидроксипутаноата.

К суспензии (2S,3R)-2-амино-3-гидроксипутановой кислоты (2,5 г, 20,99 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрата (5,19 г, 27,3 ммоль) в циклогексане (100 мл) добавляли 2-метилпропан-1-ол (15,50 мл, 168 ммоль). Реакционную смесь снабжали конденсатором Дина-Старка и нагревали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную бесцветную жидкость сушили в вакуумной печи в течение трех ночей. Сначала предпринимали попытку перекристаллизации с использованием EtOAc, но образец оставался в растворе, и поэтому растворитель удаляли при пониженном давлении. Растирание в диэтиловом эфире осуществляли дважды, полученное белое твердое вещество удаляли путем фильтрации и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 293 K): δ 0.92 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1.21 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1.82-1.99 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.92-4.00 (m, 3H), 4.11-4.17 (m, 1H), 7.11 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8.23 (ушир.с., 3H).

Промежуточное соединение 12. (S)-Изопропил-2-амино-3-метилбутаноата 4-метилбензолсульфонат.

(S)-2-Амино-3-метилбутановую кислоту (2,5 г, 21,34 ммоль), тозилую кислоту (5,28 г, 27,7 ммоль) и пропан-2-ол (15 мл, 196 ммоль) растворяли в циклогексане (100 мл) и нагревали до 130°C в течение 22 ч. Раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры, по достижению которой выпал белый осадок. Эту смесь фильтровали в вакууме, и твердое вещество несколько раз промывали гексаном. Затем твердое вещество помещали в вакуумную печь при 40°C в течение 3 ч. Затем твердое вещество добавляли к циклогексану (100 мл) вместе с тозилевой кислотой (1,76 г, 9,2 ммоль) и пропан-2-олом (3,94 г, 5,3 ммоль). Затем смесь нагревали до 130°C в течение 20 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали под действием силы тяжести. Затем белое твердое вещество помещали в вакуумную печь при 40°C в течение 24 ч с получением указанного в заголовке соединения (5,98 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>): δ 7.65-7.78 (m, 2H), 7.25 (d, J=7,83 Гц, 2H), 5.10-5.19 (m, 1H), 3.87 (d, J=4,40 Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23-2.33 (m, 1H), 1.34 (d, J=6,11 Гц, 6H), 1.09 (dd, J=3,55, 6,97 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 13. (S)-Циклопентил-2-аминобутаноат-4-метилбензолсульфонат.

(S)-2-Аминобутановую кислоту (3,0 г, 29,1 ммоль), циклопентанол (20,5 г, 238 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрат (7,19 г, 37,8 ммоль) добавляли к циклогексану (100 мл) и реакционную смесь нагревали до 125°C, при этом достигалось полное растворение. Затем раствор нагревали при этой температуре в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие компоненты удаляли из суспензии при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из минимального количества горячего EtOAc.

Полученные кристаллы фильтровали и промывали небольшим количеством холодного EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (6,30 г, 18,35 ммоль, 63%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 293 K): δ 0.92 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1.52-1.73 (m, 6H), 1.73-1.95 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.90-4.01 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 7.11 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8.26 (ушир.с., 3H).

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом, что и промежуточное соединение 13, с использованием подходящих доступных в продаже аминокислотных и спиртовых исходных веществ:

<p><b>Промежуточное соединение 14:</b> (S)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил-2-амино-4-метилпентаноат 4-метилбензолсульфонат</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 К): δ 0.90 (d, J = 2,9 Hz, 3 H) 0.92 (d, J = 2,9 Hz, 3 H) 1.49 - 1.78 (m, 5 H) 1.84 - 1.93 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.46 - 3.54 (m, 2 H) 3.76 - 3.82 (m, 2 H) 3.89 - 4.18 (m, 1 H) 4.98 - 5.05 (m, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 7.11 (m, 7 = 8.1 Hz, 2 H) 7.48 (m, J = 8,1 Гц, 2 H) 8.29 (ушир.с., 3 H), Выход: 2,8 г, 68%</p>
<p><b>Промежуточное соединение 15:</b> 4-Метилбензолсульфонат (S)-неопентил 2-амино-3-метилбутаноата</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 К): δ 0.94 (s, 9 H), 0.97 (d, J = 7,1 Гц, 3 H), 1.01 (d, J = 6,9 Hz, 3 H) 2.02 - 2.24 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.86 (d, J = 10,3 Гц, 1 H), 3.90 (d, J = 10,3 Гц, 1 H) 3.98 (d, J = 4,7 Гц, 1 H) 7.11 (d, J = 7,8 Гц, 2 H) 7.48 (d, J = 8,1 Гц, 2 H) 8.03 - 8.46 (ушир.с., 3 H) Выход 3,9 г, 56%</p>
<p><b>Промежуточное соединение 16:</b> 4-Метилбензолсульфонат (S)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил-2-амино-4-метилпентаноата</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 К): δ 0.90 (d, J = 2,9 Гц, 3 H) 0.92 (d, J = 2,9 Гц, 3 H) 1.49 - 1.78 (m, 5 H) 1.84 - 1.93 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.46 - 3.54 (m, 2 H) 3.76 - 3.82 (m, 2 H) 3.89 - 4.18 (m, 1 H) 4.98 - 5.05 (m, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 7.11 (m, J = 8,1 Гц, 2 H) 7.48 (m, J = 8,1 Гц, 2 H) 8.29 (ушир.с., 3 H) Выход: 2,8 г, 63%</p>
<p><b>Промежуточное соединение 17:</b> 4-Метилбензолсульфонат (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-4-метилпентаноата</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 К): δ 0.90 (d, J = 2,2 Гц, 2 H) 0.91 (d, J = 2,2 Гц, 2 H) 1.54 - 1.77 (m, 3 H) 1.86 - 2.00 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.69 - 3.87 (m, 4 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 5.33 - 5.39 (m, 1 H) 7.11 (d, J = 8,1 Гц, 2 H) 7.47 (d, J = 8,1 Гц, 2 H) 8.28 (ушир.с., 3 H) Выход: 3,37 г, 59%</p>

<p><b>Промежуточное соединение 18:</b> 4-Метилбензолсульфонат (2S)-1-метоксипропан-2-ил-2-амино-4-метилпентаноата (смесь диастереомеров)</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 К): δ 0.85 - 1.01 (m, 6 H) 1.19 (d, J = 4,7 Гц, 1.3 H) 1.21 (d, J = 4,9 Гц, 1.8 H) 1.50 - 1.68 (m, 2 H) 1.68 - 1.85 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.25 (s, 1.7 H) 3.27 (s, 1.2 H) 3.36 - 3.51 (m, 2 H) 3.93 - 4.02 (m, 1 H) 5.03 - 5.17 (m, 1 H) 7.11 (d, J = 7,8 Гц, 2 H) 7.48 (d, J = 8,1 Гц, 2 H) 8.29 (ушир.s., 3 H) Выход: 950 мг, 15%</p>
<p><b>Промежуточное соединение 19:</b> (S)-Неопентил-2-амино-4-метилпентаноата 4-метилбензолсульфонат</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 К): δ 0.90 (d, J = 3,7 Гц, 2 H) 0.91 - 0.94 (m, 12 H) 1.54 - 1.81 (m, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.84 (d, J = 10,5 Гц, 1 H) 3.89 (d, J = 10,5 Гц, 1 H) 3.98 - 4.08 (m, 1 H) 7.11 (d, J = 7,8 Гц, 2 H) 7.48 (d, J = 8,1 Гц, 2 H) 8.20 - 8.41 (ушир.s., 3 H)</p> <p>Выход: 4,91 г, 86%</p>
<p><b>Промежуточное соединение 20:</b> 4-Метилбензолсульфонат (S)-циклобутил-2-амино-4-метилпентаноата</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 К): δ 0.90 (d, J = 2,0 Гц, 3 H) 0.91 (d, J = 2,0 Гц, 3 H) 1.54 - 1.84 (m, 5 H) 1.96 - 2.15 (m, 2 H) 2.23 - 2.39 (m, 5 H) 3.97 (t, J = 7,1 Гц, 1 H) 4.98 - 5.06 (m, 1 H) 7.11 (m, J = 7,8 Гц, 2 H) 7.48 (m, J = 8,1 Гц, 2 H) 8.27 (ушир.s., 3 H) Выход: 5,7 г, 92%</p>
<p><b>Промежуточное соединение 21:</b> 4-Метилбензолсульфонат (S)-изопропил-2-амино-4-метилпентаноата</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 К): δ 0.89 (d, J = 2,0 Гц, 3 H) 0.91 (d, J = 2,3 Гц, 3 H) 1.22 - 1.26 (m, 6 H) 1.54 - 1.66 (m, 2 H) 1.67 - 1.81 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.93 (t, J = 7,1 Гц, 1 H) 4.91 - 5.10 (m, 1 H) 7.12 (m, J = 8,1 Гц, 2 H) 7.48 (m, J = 8,1 Гц, 2 H) 8.27 (ушир.s., 3 H) Выход 4,2 г, 70%</p>
<p><b>Промежуточное соединение 22:</b> 4-Метилбензолсульфонат (S)-циклопентил-2-амино-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетата</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 К): δ 1.19 - 1.36 (m, 1 H) 1.40 - 1.53 (m, 2 H) 1.53 - 1.74 (m, 7 H) 1.82 - 1.92 (m, 2 H) 1.97 - 2.11 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.20 - 3.31 (m, 2 H) 3.81 - 3.96 (m, 3H) 5.19 - 5.24 (s, 1 H) 7.11 (d, J = 7,8 Гц, 2 H) 7.48 (d, J = 8,1 Гц, 2 H) 8.30 (ушир.s., 3 H)</p> <p>Выход: 1,77 г, 35%</p>
<p><b>Промежуточное соединение 23:</b> 4-Метилбензолсульфонат(S)-циклопентил-2-амино-4-метоксипентаноата</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO, 293 К): δ 1.49 - 1.62 (m, 2 H) 1.62 - 1.77 (m, 4 H) 1.76 - 1.92 (m, 2 H) 2.00 (q, J = 6,1 Гц, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.40 - 3.43 (m, частично перекрываемый пиком растворителя) 3.92 - 4.09 (m, 1 H) 5.16 - 5.20 (m, 1 H) 7.11 (d, J = 7,8 Гц, 2 H) 7.48 (d, J = 8,1 Гц, 2 H) 8.24 (ушир.s., 3 H) Выход: 4,70 г, 56%</p>

Промежуточное соединение 24. (S)-Циклопентил-2-амино-3-метилбутаноата 4-метилбензолсульфонат.

(S)-2-Амино-3-метилбутановую кислоту (800 мг, 6,83 ммоль), циклопентанол (5,07 мл, 55,9 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрат (1,689 г, 8,88 ммоль) суспендировали в циклогексане (15 мл) и реакционную смесь нагревали до 95°C с присоединенным конденсатором Дина-Старка. Достигали полного растворения и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение ночи. В аппарате Дина-Старка не было собрано никакой воды. Температуру реакционной смеси повышали до 110°C и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с получением белой суспензии. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Это неочищенное вещество растворяли в минимальном объеме горячего EtOAc и раствор оставляли охлаждаться. Полученное белое твердое вещество фильтровали, промывали небольшим количеством EtOAc и сушили с получением указанного в заголовке соединения (1,89 г, 5,28 ммоль, 77%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 293 K):  $\delta$  0.94 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0.96 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1.54-1.76 (m, 6H), 1.81-1.95 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.85-3.90 (m, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 7.11 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8.23 (ушир.s., 3H).

Промежуточное соединение 25. 4-Метилбензолсульфонат (2S,3R)-изобутил-2-амино-3-гидроксипропаноата.

К суспензии (2S,3R)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты (2,5 г, 20,99 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрата (5,19 г, 27,3 ммоль) в циклогексане (100 мл) добавляли 2-метилпропан-1-ол (15,50 мл, 168 ммоль). Реакционную смесь снабжали конденсатором Дина-Старка и нагревали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную бесцветную жидкость сушили в вакуумной печи в течение трех ночей. Исходно делали попытку перекристаллизации с использованием EtOAc, но образец оставался в растворе, и поэтому растворитель удаляли при пониженном давлении. Растирание в диэтиловом эфире снова было неудачным, поэтому образец (со все еще присутствовавшим эфиром) стоял в течение ночи на открытом воздухе с пипеткой Пастера и лопаткой, оставленными в смоле с целью попытки вызвать кристаллизацию. Небольшое количество твердого вещества образовывалось вокруг лопатки и пипетки, поэтому снова предпринимали попытку растереть с диэтиловым эфиром, на этот раз успешно. Полученное белое твердое вещество удаляли путем фильтрации и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 6,33 ммоль, 30%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 293 K):  $\delta$  0.92 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1.21 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1.82-1.99 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.92-4.00 (m, 3H), 4.11-4.17 (m, 1H), 7.11 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8.23 (ушир.s., 3H).

Промежуточное соединение 26. 4-Метилбензолсульфонат циклопентил-1-аминоциклобутанкарбоксилата.

1-Аминоциклобутанкарбоновую кислоту (1,66 г, 14,42 ммоль), 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрат (3,57 г, 18,74 ммоль) и циклопентанол (10,16 г, 118 ммоль) добавляли к циклогексану (100 мл) и реакционную смесь нагревали до 130°C. Достигали полного растворения и реакционную смесь нагревали при этой температуре в течение 3 суток. Растворитель испарился полностью вследствие того, что обратный холодильник не был подогнан правильным образом. Полученное бледно-коричневое твердое вещество перекристаллизовывали из EtOAc, фильтровали, промывали и сушили с получением соли тозилевой кислоты исходной аминокислоты. Это выделенное исходное вещество (3,7726 г, 13,13 ммоль), циклопентанол (10,16 г, 118 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрат (0,823 г, 4,33 ммоль) добавляли к циклогексану (100 мл) и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 5 суток. Полученную суспензию упаривали при пониженном давлении и сушили в вакуумной печи. Твердое вещество перекристаллизовывали из горячего EtOAc, фильтровали, промывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (3,31 г, 9,31 ммоль, 65%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 293 K):  $\delta$  1.55-1.65 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 4H), 1.81-1.93 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.39-2.49 (m, 2H), 5.21-5.25 (m, 1H), 7.12 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8.50 (ушир.s., 3H).

Промежуточное соединение 27. (2S,3S)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксипропановая кислота.

К перемешиваемому раствору (2S,3S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты (1 г, 8,39 ммоль) и карбоната калия (2,90 г, 20,99 ммоль) в воде (18 мл) при 0°C добавляли бензилкарбохлоридат (1,438 мл, 10,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Реакционную смесь промывали Et<sub>2</sub>O и водный слой подкисляли до pH 0 путем добавления 2 M водн. HCl. Полученный молочно-белый раствор экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc, концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла. К маслу добавляли толуол и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г) в виде бесцветного масла.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,68$  мин,  $\text{MH}^+ = 254$ .

Промежуточное соединение 28. (2S,3S)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксипропаноат.

К перемешиваемому раствору (2S,3S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (для получения см. промежуточное соединение 27, 0,920 г, 3,45 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли (S)-тетрагидрофуран-3-ол (2,343 мл, 34,5 ммоль), EDC (0,794 г, 4,14 ммоль), DIPEA (1,205 мл, 6,90 ммоль), DMAP (0,417 г, 3,42 ммоль) и 1-гидроксипропанотриазола гидрат (0,634 г, 4,14 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи и реакционную смесь распределяли между EtOAc и водным насыщенным NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу промывали 2 M HCl, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла. Масло растворяли в DCM и очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексан:EtOAc (15-75%). Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Общий выход реакции составлял 46%.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,79$  мин,  $MN^+ = 324$ .

Промежуточное соединение 29. Гидрохлорид (2S,3S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-3-гидроксипутаноата.

В дегазированную в вакууме черную суспензию (2S,3S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксипутаноата (для получения см. промежуточное соединение 28, 0,508 г, 1,571 ммоль) и 10% Pd/C (0,167 г, 0,157 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли атмосферу водорода. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч 30 мин, пропускали через картридж целита и сушили в токе азота с получением коричневого масла. К коричневому маслу добавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 мл) и 1 М HCl в  $\text{Et}_2\text{O}$  (1,46 мл), концентрировали в токе азота и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества. Соединение использовали с этой чистотой.

Промежуточное соединение 30. (S)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-4-метилпентаноат.

Тозиловой кислоты моногидрат (7,73 г, 40,6 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии L-лейцина (4,1 г, 31,3 ммоль) и (S)-(+)-3-гидрокситетрагидрофурана (10 мл, 147 ммоль) в циклогексане (105 мл). Полученную суспензию нагревали при 110°C с аппаратом Дина-Старка в течение 2 суток и охлаждали до комнатной температуры при перемешивании. Полученное твердое вещество суспендировали в дополнительном количестве циклогексана (100 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением коричневого твердого вещества (18 г). Твердое вещество суспендировали в толуоле (100 мл) и нагревали до 60°C. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и объединенные фильтраты от промывок толуолом и циклогексаном объединяли с отфильтрованным твердым веществом. Полученную суспензию промывали (3× водный насыщенный бикарбонат натрия, 1× рассол), сушили над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали в вакууме до коричневого масла. Масло загружали в SPE (диоксид кремния, 100 г) и элюировали с использованием градиента 0-5% (2 М аммиак в метаноле) в DCM. Чистые, содержащие продукт фракции, упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,58 г) в виде светло-коричневого масла.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,49$  мин,  $MN^+ = 202$ .

Промежуточное соединение 31. (2S,3R)-Изопропил-2-амино-3-гидроксипутаноата 4-метилбензолсульфонат.

К суспензии (2S,3R)-2-амино-3-гидроксипутановой кислоты (доступна в продаже, например, от Sigma Aldrich) (10 г, 84 ммоль) в циклогексане (100 мл) при комнатной температуре добавляли 2-пропанол (51,7 мл, 672 ммоль) и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (20,76 г, 109 ммоль). При соединяли аппарат Дина-Старка и реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 4 суток. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением бесцветного масла (53 г). Масло перекристаллизовывали из  $\text{EtOAc}$  (20 мл) с получением белого твердого вещества (49 г). Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (31,9 г) в виде белого воскообразного твердого вещества. Чистота промежуточного соединения составляет ~85%, его использовали в последующих реакциях при этом уровне чистоты.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.20 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 1.25 (dd,  $J=3,2, 6,4$  Гц, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.82-3.92 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.11 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 8.20 (ушир. s., 3H).

Промежуточное соединение 31а. (2S,3R)-Изопропил-2-амино-3-гидроксипутаноат гидрохлорид.

Соль 4-метилбензолсульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-амино-3-гидроксипутаноата (для примера получения см. промежуточное соединение 31) (90 г) растворяли в воде (200 мл) и подщелачивали насыщенным раствором карбоната натрия (200 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (5×200 мл) и органический слой сушили и выпаривали в вакууме с получением бледно-желтого масла. Продукт растворяли в дихлорметане и добавляли 4,0 М хлорид водорода в диоксане (100 мл), затем смесь перемешивали в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме и сушили в вакуумной печи в течение ночи с получением гидрохлорида (2S,3R)-изопропил-2-амино-3-гидроксипутаноата (33,5 г, 169 ммоль) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.44 (ушир s, 3H), 5.65 (d,  $J=10$  Гц, 1H), 4.95-5.04 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.80 (d,  $J=10$  Гц, 1H), 1.18-1.29 (m, 9H).

Промежуточное соединение 32. 4-Метилбензолсульфонат (2S,3R)-циклобутил-2-амино-3-гидроксипутаноата.

(2S,3R)-2-Амино-3-гидроксипутановую кислоту (15 г, 126 ммоль), циклобутанол (72,6 г, 1007 ммоль) и *p*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (31,1 г, 164 ммоль) объединяли в циклогексане (480 мл) и нагревали до 140°C в течение четырех ночей с присоединенным аппарата Дина-Старка. Всего удаляли 8,4 мл воды. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  (115 мл) в течение 2 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  (примерно 50 мл), затем сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (40,0064 г, 110 ммоль) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 51.20 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 1.54-1.71 (m, 1H), 1.71- 1.88 (m, 1H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.23-2.38 (m, 5H), 3.92 (d,  $J=3,9$  Гц, 1H), 4.06-4.21 (m, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 5.63 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7.11 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7.41-7.52 (m, 2H), 8.21 (ушир. s., 2H).

Промежуточное соединение 33. (2S,3R)-(S)-втор-Бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипутаноат.

К раствору (2S,3R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипутановой кислоты (2,95 г, 13,46 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли НОВТ (2,473 г, 16,15 ммоль), EDC (3,10 г, 16,15 ммоль), DMAP (0,164 г, 1,346 ммоль) и DIPEA (4,70 мл, 26,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ночей. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc (2×150 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органические слои объединяли, промывали 2 М водной хлористоводородной кислотой (150 мл) и рассолом (150 мл), сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в DCM и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-100% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 7,26 ммоль) в виде бесцветной смолы.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 1,01$  мин,  $\text{MH}^+ = 276$ .

Промежуточное соединение 34. (2S,3R)-(S)-втор-Бутил-2-амино-3-гидроксипутаноата гидрохлорид.

К раствору (2S,3R)-(S)-втор-бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипутаноата (для примера получения см. промежуточное соединение 33, 2,0 г, 7,26 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (4,41 мл, 145 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Вещество растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (4,41 мл, 145 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ночей. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 7,09 ммоль) в виде светло-коричневой смолы.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.89 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.53-1.65 (m, 2H), 3.87 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.81-4.91 (m, 1H), 5.50-5.73 (ушир.s., 1H), 8.36 (ушир.s., 3H).

Промежуточное соединение 35. (2S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-аминобутаноата гидрохлорид.

Раствор (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноата (для получения см. промежуточное соединение 36, 3,0 г, 10,98 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали 4 М хлоридом водорода в диоксане (10 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, и остаток азеотропно отгоняли с толуолом (×3) с получением указанного в заголовке соединения (1,87 г, 8,92 ммоль, 81%-ный выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.55 (ушир.s, 3H), 5.32-5.38 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 4H), 2.13-2.24 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 0.92 (t, J=12,0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 36. (2S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-бутаноат.

Смесь (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислоты (2,5 г, 12,3 ммоль), диизопропилэтиламина (3,18 г, 4,3 мл, 24,6 ммоль), 1-гидроксибензотриазола гидрата (2,26 г, 14,76 ммоль), EDC (2,83 г, 14,76 ммоль) и тетрагидрофуран-3-ола (10,84 г, 9,97 мл, 123 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Органическую фазу промывали 1 М хлористоводородной кислотой (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (3,07 г, 11,23 ммоль, 91%-ный выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. 5.30-5.34 (m, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.92 (t, J=12,0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 37. (2S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-аминобутаноата гидрохлорид.

Раствор (2S)-1-метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноата (для получения см. промежуточное соединение 38, 2,98 г, 10,82 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали 4 М хлоридом водорода в диоксане (10 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, и остаток азеотропно отгоняли с толуолом (×3) с получением (2S)-1-метоксипропан-2-ил-2-аминобутаноата гидрохлорида (2,13 г, 10,06 ммоль, 93%-ный выход) в виде светло-коричневого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.64 (ушир. s, 3H), 5.04-5.13 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.25 (d, J=10,0 Гц, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.18 (dd, J=12 Гц, 4 Гц, 3H), 0.93 (dt, J=10,0 Гц, 4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 38. (2S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-бутаноат.

Смесь (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислоты (2,5 г, 12,3 ммоль), диизопропилэтиламина (3,18 г, 4,3 мл, 24,6 ммоль), 1-гидроксибензотриазола гидрата (НОВТ) (2,26 г, 14,76 ммоль), EDC (2,83 г, 14,76 ммоль) и 1-метокси-2-пропанола (11,09 г, 12,02 мл, 123 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Органическую фазу промывали 1 М хлористоводородной

кислотой (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (2,98 г, 10,82 ммоль, 88%-ный выход) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.д. 5.05-5.15 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.34 (d, J=10,0 Гц, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 3H), 0.89-0.96 (m, 3H).

Промежуточное соединение 39. (2S,3R)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-3-гидроксибутаноат.

К раствору (2S,3R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (5 г, 22,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (22,5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (7,97 мл, 45,6 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола гидрат (4,19 г, 27,4 ммоль), EDC (5,25 г, 27,4 ммоль), DMAP (0,28 г, 2,26 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-ол (18,3 мл, 228 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (200 мл) и насыщ. водн. гидрокарбонатом натрия (200 мл). Органическую фазу отделяли и промывали 2 М водным HCl (160 мл), водой (160 мл) и рассолом (160 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением неочищенного продукта в виде прозрачного масла. Масло растворяли в дихлорметане (2 мл) и загружали в колонку SNAP 2×100 г диоксида кремния. Неочищенное вещество на диоксиде кремния очищали посредством Biotage SP4 с использованием градиента 10-50% этилацетата в циклогексане на протяжении 24 объемов колонки. Фракции, содержащие чистый продукт, собирали и растворитель удаляли при пониженном давлении и далее сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксибутаноата (2,81 г, 9,42 ммоль, 41%-ный выход) в виде прозрачной смолы.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.д. 5.38 (1H, t, J=5,4 Гц), 5.29 (1H, d, J=7,7 Гц), 4.36-4.27 (1H, m), 4.23 (1H, d, J=8,5 Гц), 3.98-3.81 (4H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.10-2.01 (1H, m), 1.64 (1H, br.s), 1.46 (9H, s), 1.26 (3H, d, J=6,6 Гц).

Промежуточное соединение 40. (2S,3R)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-3-гидроксибутаноата гидрохлорид.

К раствору (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксибутаноата (для получения см. промежуточное соединение 39, 570 мг, 1,97 ммоль) в 1,4-диоксане (5,5 мл) при комнатной температуре добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане) (1,97 мл, 7,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакция (контролируемая посредством TLC) показывала превращение, но не до конца. Добавляли дополнительную порцию хлористоводородной кислоты (4 М в диоксане) (1,97 мл, 7,88 ммоль) добавляли и перемешивали в течение 6 ч. Снова добавляли хлористоводородную кислоту (4М в диоксане) (1,97 мл, 7,88 ммоль), перемешивали в течение 2 ч и оставляли стоять в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и продукт далее сушили в вакуумной печи с получением (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-3-гидроксибутаноата гидрохлорида (470 мг, 1,979 ммоль, 100 %-ный выход) в виде желтой смолы.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 8.46 (3H, br. s.), 5.66 (1H, br. s.), 5.35 (1H, td, J=4,2, 2,3 Гц), 4.17-4.08 (1H, m), 3.89 (1H, d, J=3,8 Гц), 3.85-3.69 (4H, m), 2.24-2.13 (1H, m), 2.00-1.91 (1H, m), 1.22 (3H, d, J=6,6 Гц).

Промежуточное соединение 41. (2S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата гидрохлорид.

Раствор (2S)-1-метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (для получения см. промежуточное соединение 42, 3,13 г, 10,82 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали 4 М хлоридом водорода в диоксане (10 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, и остаток азеотропно отгоняли с толуолом (×3) с получением указанного в заголовке соединения (1,84 г, 8,15 ммоль, 75%-ный выход) в виде светло-коричневого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 8.64 (ушир. s, 3H), 5.05-5.15 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.19 (dd, J=12 Гц, 4 Гц, 3H), 0.98-1.02 (m, 3H), 0.94 (dd, J=10,0 Гц, 3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 42. (2S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат.

Смесь (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановой кислоты (2,5 г, 11,51 ммоль), диизопропилэтиламина (2,97 г, 4,02 мл, 23,01 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола гидрата (2,12 г, 13,84 ммоль), EDC (2,65 г, 13,81 ммоль) и 1-метоксипропан-2-ола (10,37 г, 11,25 мл, 115 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органическую фазу промывали 1 М хлористоводородной кислотой (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (3,13 г, 10,82 ммоль, 94%-ный выход), в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.д. 5.00-5.15 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.21 (d, J=12 Гц, 3H), 0.94 (d, J=12 Гц, 3H), 0.84-0.88 (m, 3H).

Промежуточное соединение 43. (2S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-амино-3,3-диметилбутаноата гидрохлорид.

4 М Хлорид водорода в диоксане (10 мл, 40 ммоль) добавляли к (2S)-1-метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноату (для получения см. промежуточное соединение 44, 2,6 г, 8,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, и остаток азеотропно отгоняли с толуолом (×3) с получением указанного в заголовке соединения (1,83 г, 7,63 ммоль, 89%-ный выход) в виде бледно-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 8.55 (ушир. s, 3H), 5.05-5.16 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 3H), 3.23-3.25 (m, 3H), 1.19 (m, 3H), 1.02 (s, 9H).

Промежуточное соединение 44. (2S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноат.

Смесь (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (2,5 г, 10,8 ммоль), диизопропилэтиламина (2,79 г, 3,78 мл, 21,6 ммоль), 1-гидроксибензотриазола гидрата (1,99 г, 12,97 ммоль), EDC (2,49 г, 12,97 ммоль) и 1-метоксипропан-2-ола (9,74 г, 10,57 мл, 108 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органическую фазу промывали 1 М хлористоводородной кислотой (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (2,65 г, 8,73 ммоль, 81%-ный выход) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.д. 5.08-5.18 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 1H), 3.32-3.48 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (d, J=12 Гц, 3H), 0.97 (s, 9H).

Промежуточное соединение 45. (2S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-3,3-диметилбутаноата гидрохлорид.

4 М хлорид водорода в диоксане (10 мл, 40 ммоль) добавляли к (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноату (для получения см. промежуточное соединение 46, 2,6 г, 8,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, и остаток азеотропно отгоняли с толуолом (×3) с получением указанного в заголовке соединения ((1,78 г, 7,49 ммоль, 87%-ный выход) в виде бесцветного гигроскопичного твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 8.58 (ушир s, 3H), 5.33-5.37 (m, 1H), 3.65-3.84 (m, 5H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 1.01 (s, 9H).

Промежуточное соединение 46. (2S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноат.

Смесь (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (2,5 г, 10,8 ммоль), диизопропилэтиламина (2,79 г, 3,78 мл, 21,6 ммоль), 1-гидроксибензотриазола гидрата (1,99 г, 12,97 ммоль), EDC (2,49 г, 12,97 ммоль) и тетрагидрофуран-3-ола (9,52 г, 8,76 мл, 123 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органическую фазу промывали 1 М хлористоводородной кислотой (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 8,96 ммоль, 83%-ный выход) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м.д. 5.30-5.35 (m, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 3.79-4.09 (m, 4H), 1.97-2.22 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

Промежуточное соединение 47. (2S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата гидрохлорид.

Раствор (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноата (для получения см. промежуточное соединение 48, 320 мг, 1,05 ммоль) в диоксане (2 мл) обрабатывали 4 М хлоридом водорода в диоксане (2 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, при этом образовывалась смола. Надосадочную жидкость декантировали, и остаточный растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 1,043 ммоль, 99%-ный выход) в виде бесцветной пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 8.41 (ушир. s, 3H), 5.49-5.56 (m, 1H), 5.32-5.38 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 5H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.29-1.34 (m, 3H), 1.16-1.19 (m, 3H).

Промежуточное соединение 48. (2S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноат.

Раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты (250 мг, 1,072 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) обрабатывали трифенилфосфином (309 мг, 1,18 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилатом (238 мг, 229 мкл, 1,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли тетрагидрофуран-3-ол (472 мг, 434 мкл, 5,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (15 мл). Раствор промывали водой (2×10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую

фазу сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [40% этилацетат/гексан] с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 0,468 ммоль, 43,7%-ный выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 5.33-5.44 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 1H), 3.83-3.97 (m, 4H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26-1.29 (m, 6H).

Промежуточное соединение 49. (S)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-3-метилбутаноата гидрохлорид.

Раствор (S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (для получения см. промежуточное соединение 50, 2,73 г, 9,50 ммоль) в этилацетате (5 мл) обрабатывали 4 М хлоридом водорода в диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали. Попытка растирания с диэтиловым эфиром не позволила получить твердое вещество. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,98 г, 8,85 ммоль, 93%-ный выход) в виде бесцветного масла. Образец превратился в твердое вещество после стояния при комнатной температуре в течение нескольких суток.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.69 (ушир. s, 3H), 5.32-5.37 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 5H), 2.12-2.24 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 1H), 0.99 (t, J=12 Гц, 3H), 0.94 (t, J=12 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 50. (S)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат.

Смесь (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановой кислоты (2,5 г, 11,51 ммоль), диизопропилэтиламина (2,97 г, 4,02 мл, 23,01 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола гидрата (HOBt) (2,12 г, 13,84 ммоль), EDC (2,65 г, 13,81 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-ола (5,07 г, 3,91 мл, 57,5 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Органическую фазу промывали 1 М хлористоводородной кислотой (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (2,73 г, 9,50 ммоль, 83%-ный выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 5.30-5.35 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 4H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.95 (t, J=12 Гц, 3H), 0.88 (t, J=12 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 51. (S)-Циклопентил-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата гидрохлорид.

Раствор (S)-циклопентил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноата (для получения см. промежуточное соединение 52, 330 мг, 1,09 ммоль) в этилацетате (2 мл) обрабатывали 4 М  $\text{HCl}$  в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали. Попытка растирания со смесью гексан/диэтиловый эфир не позволила получить чистый продукт. Соединение растворяли в метаноле и загружали в колонку SCX. Колонку промывали метанолом, затем элюировали с использованием 2 М аммиака в метанола. Фракции  $\text{NH}_3$ /метанол упаривали. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (5 мл) и раствор обрабатывали 1 М хлоридом водорода в диэтиловом эфире (0,5 мл). Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (258 мг, 1,085 ммоль, 99%-ный выход) в виде гигроскопичной бесцветной смолы.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.33 (ушир. s, 3H), 5.50-5.54 (m, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.53-1.74 (m, 5H), 1.17 (s, 6H).

Промежуточное соединение 52. (S)-Циклопентил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноат.

Раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты (500 мг, 2,14 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) обрабатывали трифенилфосфином (618 мг, 2,36 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилатом (477 мг, 458 мкл, 2,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли циклопентанол (923 мг, 973 мкл, 10,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл). Раствор промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл), 1 М хлористоводородной кислотой (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую фазу сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [30% этилацетат/гексан] с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 1,095 ммоль, 51,1%-ный выход) в виде бесцветного смолистого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 6.48 (ушир. s, 1H), 5.20-5.43 (m, 1H), 4.93-5.01 (m, 1H), 4.05-4.36 (m, 1H), 1.50-1.88 (m, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.23-1.27 (m, 9H).

Промежуточное соединение 53. (2S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата гидрохлорид.

Раствор (2S)-1-метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноата (для получения см. промежуточное соединение 54, 480 мг, 1,57 ммоль) в этилацетате (2 мл) обрабатывали 4 М  $\text{HCl}$  в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали. Соединение растворяли в метаноле и загружали в колонку SCX. Колонку промывали метанолом, затем элюировали с использованием 2 М аммиака в метаноле. Фракции

$\text{NH}_3$ /метанол упаривали. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (5 мл) и раствор обрабатывали 1 М хлоридом водорода в диэтиловом эфире (0,5 мл). Растворитель упаривали с получением указанного в заголовке соединения (315 мг, 1,303 ммоль, 83%-ный выход) в виде гидроскопичной бесцветной смолы.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.27 (ушир. s, 3H), 5.48-5.54 (m, 1H), 5.06-5.16 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.27 и 3.25 (2×s, 3H. OMe) 1.36 и 1.32 (2×s, 3H), 1.20 (d, J=8 Гц, 3H), 1.17 и 1.14 (2×s, 3H).

Промежуточное соединение 54. (2S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноат.

Раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты (500 мг, 2,14 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) обрабатывали трифенилфосфином (618 мг, 2,36 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилатом (477 мг, 458 мкл, 2,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли 1-метоксипропан-2-ол (966 мг, 1,05 мл, 10,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл). Раствор промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл), 1 М хлористоводородной кислотой (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую фазу сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [40% этилацетат/гексан]. К продукту добавляли гексан (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали гексаном и сушили с получением указанного в заголовке соединения (487 мг, 1,595 ммоль, 74,4%-ный выход) в виде бесцветного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 5.16-5.43 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 2H), 3.35 и 3.37 (2×s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25-1.29 (m, 12H).

Промежуточное соединение 55. (S)-Циклопентил-2-амино-2-циклопропилацетат.

20 об./об. пиперидина в DMF (1 мл) добавляли к раствору (S)-циклопентил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-циклопропилацетата (для получения см. промежуточное соединение 56, 240 мг, 0,59 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (15 мл) и водой (15 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (2×10 мл), сушили и упаривали. Остаток растворяли в метаноле и загружали в колонку SCX. Колонку промывали метанолом (3 об. колонки) и затем элюировали с использованием 2 М аммиака в метаноле (5 об. колонки). Фракцию аммиак/MeOH упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли 1,0М хлорид водорода в диэтиловом эфире (1 мл). Растворитель выпаривали и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в этилацетате (20 мл) и раствор промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом. Органическую фазу сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [0-4% метанол/дихлорметан] с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 0,235 ммоль, 39,6%-ный выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 5.18-5.25 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 6H), 0.93-1.03 (m, 1H), 0.41-0.58 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 1H).

Промежуточное соединение 56. (S)-Циклопентил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-циклопропилацетат.

Дициклогексилкарбодиимид (147 мг, 0,711 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-циклопропилуксусной кислоты (200 мг, 0,593 ммоль) в циклопентаноле (2 мл, большой избыток). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой и рассолом. Сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [10-30% этилацетат/гексан] с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, 0,607 ммоль, 102%-ный выход) в виде бесцветного твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 1,42$  мин;  $\text{MH}^+ = 406$ .

Промежуточное соединение 57. (S)-Циклопентил-2-амино-3-циклопропилпропаноат.

20 об./об. пиперидина в DMF (1 мл) добавляли к (S)-циклопентил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-циклопропилпропаноату (для получения см. промежуточное соединение 58, 270 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (15 мл) и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (2×10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую фазу сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [0-4% метанол/дихлорметан] с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 0,243 ммоль, 37,8%-ный выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 5.11-5.18 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.45-1.77 (m, 8H), 0.65-0.75 (m, 1H), 0.38-0.46 (m, 2H), 0.04-0.08 (m, 2H).

Промежуточное соединение 58. (S)-Циклопентил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-циклопропилпропаноат.

Циклопентанол (2 мл, большой избыток) добавляли к (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-циклопропилпропановой кислоте (250 мг, 0,711 ммоль). Смесь переме-

шивали и обрабатывали N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолином (EEDQ) (211 мг, 0,854 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (10 мл) и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой и рассолом. Сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [10-30% этилацетат/гексан] с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 0,644 ммоль, 90%-ный выход).

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 1,45$  мин;  $\text{MH}^+ = 420$ .

Промежуточное соединение 59. (R)-Циклопентил-2-амино-3-циклопропилпропаноат.

20 об./об. пиперидина в DMF (1 мл) добавляли к (R)-циклопентил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-циклопропилпропаноату (для получения см. промежуточное соединение 60, 258 мг, 0,615 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (15 мл) и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (2×10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую фазу сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [0-4% метанол/дихлорметан] с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, 0,299 ммоль, 48,6%-ный выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 5.11-5.18 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.45-1.77 (m, 8H), 0.65-0.75 (m, 1H), 0.38-0.46 (m, 2H), 0.04-0.08 (m, 2H).

Промежуточное соединение 60. (R)-Циклопентил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-циклопропилпропаноат.

Циклопентанол (2 мл, большой избыток) добавляли к (R)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-циклопропилпропановой кислоте (250 мг, 0,711 ммоль). Смесь перемешивали и обрабатывали N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолином (EEDQ) (211 мг, 0,854 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (10 мл) и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой и рассолом. Сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [10-30% этилацетат/гексан] с получением указанного в заголовке соединения (258 мг, 0,615 ммоль, 86%-ный выход) в виде бесцветного масла.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 1,45$  мин;  $\text{MH}^+ = 420$ .

Промежуточное соединение 61. (S)-Циклопентил-2-аминопропаноата гидрохлорид.

(S)-Циклопентил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (для получения см. промежуточное соединение 62, 4,145 г, 16,11 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (25 мл) и затем к смеси добавляли 4 М хлорид водорода в диоксане (25 мл, 100 ммоль) и колбу перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Продукт суспендировали в этилацетате и растворитель выпаривали (×4) до получения белого твердого вещества, идентифицированного как указанное в заголовке соединения (2,801 г, 14,46 ммоль, 90%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  м.д. 5.28-5.34 (m, 1H), 4.00-4.08 (q, J=8 Гц, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 6H), 1.52 (d, J=8 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 62. (S)-Циклопентил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат.

(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (5 г, 26,4 ммоль) и циклопентанол (24,01 мл, 264 ммоль) растворяли в толуоле (250 мл). Затем к реакционной смеси добавляли 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (14,46 мл, 52,9 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 60 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем к реакционной смеси добавляли 100 мл этилацетата. Затем ее промывали, сначала с помощью 250 мл раствора, насыщенного бикарбонатом натрия, и во второй раз с помощью 250 мл рассола. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и затем растворитель удаляли в вакууме. Затем твердое вещество растворяли в MeOH и пропускали через 100 г колонку SCX. Колонку сначала промывали метанолом и затем  $\text{NH}_3$  в MeOH. Согласно TLC авторы обнаружили, что целевой продукт находился в первой метанольной фазе. Растворитель удаляли с получением бледно-желтого масла, которое хроматографировали [0-30% этилацетата в циклогексане]. Подходящие фракции объединяли и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (4,145 г, 16,11 ммоль, 61,0%-ный выход) в виде бледно-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  м.д. 5.13-5.19 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.31 (d, J=8 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 63. (S)-(S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата гидрохлорид.

(S)-(S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат (для получения см. промежуточное соединение 64, 1,2 г, 4,15 ммоль) растворяли в этилацетате (2 мл), раствор обрабатывали 4 М хлоридом водорода в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (725 мг, 3,21 ммоль, 77%-ный выход) в виде бесцветной смолы.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 8.80 (ушир. s, 3H), 5.19-5.27 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.43-2.53 (m, 1H), 1.28 (d, J=8 Гц, 3H), 1.13-1.18 (m, 6H).

Промежуточное соединение 64. (S)-(S)-1-Метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат.

Смесь (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановой кислоты (1,0 г, 4,60 ммоль), диизопропилэтиламина (1,19 г, 1,608 мл, 9,21 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола гидрата (846 мг, 5,52 ммоль), EDC (1,06 г, 5,53 ммоль) и (S)-1-метоксипропан-2-ола (1,037 г, 1,127 мл, 11,5 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (15 мл) и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Органическую фазу промывали 1 М хлористоводородной кислотой (15 мл), водой (15 мл) и рассолом (15 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г, 4,25 ммоль, 92%-ный выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 5.13-5.19 (m, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H (NH?)), 4.19-4.23 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.23-1.27 (m, 3H), 0.88-1.02 (m, 6H).

Промежуточное соединение 65. 4-Метилбензолсульфонат ((S)-изопропил-2-амино-3-метилбутаноата.

(S)-2-Амино-3-метилбутановую кислоту (2,5 г, 21,34 ммоль), тозилую кислоту (5,28 г, 27,7 ммоль) и пропан-2-ол (15 мл, 196 ммоль) растворяли в циклогексане (100 мл) и нагревали до  $130^\circ\text{C}$  в течение 22 ч. Раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры, после чего осаждалось белое твердое вещество. Эту смесь фильтровали в вакууме и твердое вещество несколько раз промывали гексаном. Затем твердое вещество помещали в вакуумную печь при  $40^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Затем твердое вещество добавляли к циклогексану (100 мл) наряду с тозилевой кислотой (1,76 г, 9,2 ммоль) и пропан-2-олом (3,94 г, 65,3 ммоль). Затем смесь нагревали до  $130^\circ\text{C}$  в течение 20 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали под действием силы тяжести. Затем белое твердое вещество помещали в вакуумную печь при  $40^\circ\text{C}$  в течение 24 ч с получением указанного в заголовке соединения (5,977 г, 18,09 ммоль, 85%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.24 (ушир. s, 3H), 7.48 (d,  $J=12$  Гц, 2H), 7.11 (d,  $J=12$  Гц, 2H), 4.99-5.09 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.23-1.28 (m, 6H), 0.94-1.00 (m, 6H).

Промежуточное соединение 66. (S)-Изобутил-2-амино-3-метоксипропаноата гидрохлорид.

К перемешиваемому раствору (S)-изобутил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипропаноата (для получения см. промежуточное соединение 67, 1,75 г, 5,66 ммоль) и формиата аммония (1,78 г, 28,3 ммоль) в изопропанол (50 мл) добавляли 10%-ный палладий на углеводе и 50%-ную водную пасту (350 мг, 20 мас.%). Реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через "целит". Из фильтрата выпаривали растворитель. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и обрабатывали 1 М хлоридом водорода в диэтиловом эфире (6,0 мл, 6 ммоль). Растворитель выпаривали, и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (840 мг, 3,97 ммоль, 70,1%-ный выход) в виде бледно желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.68 (ушир. s, 3H), 4.32 (ушир. s, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 1.92 (гептет,  $J=8$  Гц, 1H), 0.91 (d,  $J=8$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 67. (S)-Изобутил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипропаноат.

Смесь (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипропановой кислоты (1,6 г, 6,32 ммоль), N-этиломорфолина (1,45 г, 1,60 мл, 12,64 ммоль), N-гидроксibenзотриазола гидрата (1,16 г, 7,58 ммоль), EDC (1,45 г, 7,58 ммоль) и изобутанола (2,34 г, 2,92 мл, 31,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали. Остаток распределяли между этилацетатом (25 мл) и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали 2 М хлористоводородной кислотой, водой и рассолом. Органическую фазу сушили и упаривали. Остаток азеотропно отгоняли с толуолом с получением указанного в заголовке соединения (1,81 г, 5,85 ммоль, 93%-ный выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 7.15-7.40 (m, 5H), 5.6-5.65 (m, 1H, (NH?)), 5.14 (s, 2H), 4.47-4.52 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 1.96 (гептет,  $J=8$  Гц, 1H), 0.94 (d,  $J=8$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 68. (S)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипропановая кислота.

Стадия 1.

См.: *Tetrahedron Asymmetry* 9 (1988) 3841.

Смесь Z-Ser-OH (1,0 г, 4,18 ммоль), оксида серебра(I) (4,84 г, 20,9 ммоль) и йодметана (5,93 г, 2,61 мл, 41,8 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через "целит" и растворитель выпаривали из фильтрата с получением продукта стадии (1) в виде светло-желтого масла.

## Стадия 2.

Продукт Стадии 1 растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и метаноле (5 мл). Раствор обрабатывали 1 М раствором гидроксида лития (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Метанол и THF выпаривали. Остаток разбавляли водой (10 мл) и подкисляли с помощью 2 М хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные экстракты сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (869 мг, 3,43 ммоль, 82%-ный выход) в виде бесцветной смолы.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,75$  мин;  $M\text{H}^+ = 254$ .

Промежуточное соединение 69. (S)-Изопропил-2-амино-4-хлорбутаноат.

Тионилхлорид (2,0 г, 1,23 мл, 16,8 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемому раствору L-гомосерина (1,0 г, 8,4 ммоль) в изопропанол (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, и растворитель выпаривали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением смеси. Твердое вещество распределяли между этилацетатом (25 мл) и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фракции сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,891 ммоль, 10,61%-ный выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 5.03 (гептет,  $J=8$  Гц, 1H), 3.63-3.77 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H) 1.84-1.95 (m, 1H), 1.25 (d,  $J=8$  Гц, 3H), 1.23 (d,  $J=8$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 70. (4-(Этиламино)-3-нитрофенил)метанол.

(4-Фтор-3-нитрофенил)метанол (500 мг, 2.92 ммоль), 70%-ный этанамин в воде (286 мкл, 2,92 ммоль) и DIPEA (1531 мкл, 8,77 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (THF) (3 мл) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек высокой абсорбции до 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (25 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2×25 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-5% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 10 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4-(этиламино)-3-нитрофенил)метанола (524,3 мг, 2,67 ммоль, 91%-ный выход) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,80$  мин;  $M\text{H}^+ = 197$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -DMSO): 1.22, (t,  $J=7$  Гц, 3H), 3.34-3.42, (m, 2H), 4.39, (d,  $J=5$  Гц, 2H), 5.18, (t,  $J=6$  Гц, H), 7.03, (d,  $J=9$  Гц, H), 7.48, (dd,  $J=6$  Гц,  $J=3$  Гц, H), 7.98-8.01, (m, H), 8.02-8.07, (m, H).

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом с промежуточным соединением 70 с использованием подходящих доступных в продаже аминов:

(В таблицах представлены детали использованной системы LCMS, времени удерживания ( $t_{\text{RET}}$ ),  $M\text{H}^+$ , выхода реакции и % выхода для каждого промежуточного соединения).

<b>Промежуточное соединение 71:</b> (4-(метиламино)-3-нитрофенил)метанол (получен из: (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система А, 0,64 мин, МН <sup>+</sup> = 183; Выход: 2,25 г, 106% (выход больше 100% из-за примесей)
<b>Промежуточное соединение 72:</b> (4-(изопропиламино)-3-нитрофенил)метанол (получен из: (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система А, 0,87 мин, МН <sup>+</sup> = 211; Выход: 2,49 г, 101% (выход больше 100% из-за следов растворителя, присутствующих в продукте)
<b>Промежуточное соединение 73:</b> (S)-(3-нитро-4-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)фенил)метанол (получен из: (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система В, 0,80 мин, МН <sup>+</sup> = 253; Выход: 1,90 г, 92%
<b>Промежуточное соединение 74:</b> (R)-(3-нитро-4-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)фенил)метанол (получен из: (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система В, 0,80 мин, МН <sup>+</sup> = 253; Выход: 1,99 г, 96%
<b>Промежуточное соединение 75:</b> (4-нитро-3-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)метанол (получен из: (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система В, 0,81 мин, МН <sup>+</sup> = 267 Выход: 9,42 г, 121% (Образец содержит примеси, использовали далее без дополнительной очистки)
<b>Промежуточное соединение 76:</b> (рац)-(4-(((1,4-диоксан-2-ил)илметил)амино)-3-нитрофенил)метанол (получен из: (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система В, 0,70 мин, МН <sup>+</sup> = 269 Выход: 1,96 г, 53%
<b>Промежуточное соединение 78:</b> (S)-(3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-4-нитрофенил)метанол (получен из: (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система А, 0,80 мин, МН <sup>+</sup> = 241 Выход: 494 мг, 23%
<b>Промежуточное соединение 79:</b> (S)-(4-нитро-3-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)фенил)метанол (получен из: (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система А, 0,87 мин, МН <sup>+</sup> = 253; Выход: 8,49 г, 126% (Образец содержит примеси, завершали без дополнительной очистки)
<b>Промежуточное соединение 80:</b> (R)- <i>трет</i> -бутил-3-(((5-(гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (получен из: (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система С, 1,13 мин, МН <sup>+</sup> = 366; Выход: 4,98 г, 93%
<b>Промежуточное соединение 81:</b> (S)- <i>трет</i> -бутил-3-(((5-(гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (получен из: (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система В, 1,18 мин, МН <sup>+</sup> = 366; Выход: 2,74 г, 103% (Образец содержит примеси, завершали без дополнительной очистки)
<b>Промежуточное соединение 82:</b> (4-((1-метоксибутан-2-ил)амино)-3-нитрофенил)метанол (получен из: (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система А, 0,95 мин, 255 Выход: 7,18 г, 97%
<b>Промежуточное соединение 83:</b> (4-нитро-3-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)фенил)метанол (получен из: (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система А, 0,79 мин, МН <sup>+</sup> = 253; Выход: 3,9 г, 88%

Промежуточное соединение 84. (S)-трет-Бутил-3-(((4-(гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

DIPEA (7,65 мл, 43,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-фтор-3-нитробензилового спирта (2,50 г, 14,61 ммоль) и (3S)-3-(аминометил)пиперидина (4,70 г, 21,91 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (15 мл). Раствор нагревали до 80°C в течение ночи, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное твердое вещество распределяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой удаляли, и органический слой промывали (1× насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>, 1× рассол). Органическую часть сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме до оранжевого масла. Остаток

растворяли в DCM и очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексан:EtOAc (10-66%). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме до оранжевой масляной пены (oil foam). Масло растворяли в ТВМЕ и упаривали в вакууме до оранжевого масла с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (5,52 г). Общий выход реакции составлял 88%.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 1,27$  мин,  $MH^+ = 366$ .

Следующие промежуточные соединения получали сходным образом с промежуточным соединением 84 с использованием подходящих доступных в продаже аминов:

<b>Промежуточное соединение 85:</b>	(4-нитро-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)метанол (получен из: (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система А, 0,80 мин, $MH^+ = 253$ , Выход: 1,19 г, 77%
<b>Промежуточное соединение 86:</b>	(4-нитро-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)амино)фенил)метанол (получен из: (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система А, 0,97 мин, $MH^+ = 267$ Выход :1,41 г, 93%
<b>Промежуточное соединение 87:</b>	(3-нитро-4-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)амино)фенил)метанол (получен из: (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система А, 0,89 мин, $MH^+ = 281$ Выход: 1,06 г, 75%
<b>Промежуточное соединение 88:</b>	(R)- <i>трет</i> -бутил-3-(((4-(гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (получен из: (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (доступен в продаже)) Система А, 1,14 мин, $MH^+ = 366$ ; Выход: 4,41 г, 78%

Промежуточное соединение 89. 5-(1-Этил-5-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиперидин-2(1H)-он.

4-(Этиламино)-(3-нитрофенил)метанол (для получения см. промежуточное соединение 70, 520 мг, 2,65 ммоль), 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 1, 363 мг, 2,65 ммоль) и дитионит натрия (1384 мг, 7,95 ммоль) добавляли к этанолу (8 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи до 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь распределяли между 25%-ным раствором пропан-2-ола в DCM (25 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали 25%-ным раствором пропан-2-ола в DCM (3×25 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в DCM и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 2-12% DCM-2M аммиак в метаноле на протяжении 10 объемов колонки, после чего удерживали при смеси 12% DCM-2 M аммиак в метаноле на протяжении 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (295,1 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,60$  мин,  $MH^+ = 284$ .

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом с промежуточным соединением 89 с использованием 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-карбальдегида (промежуточное соединение 1) или 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-карбальдегида (промежуточное соединение 2), как является подходящим:

<b>Промежуточное соединение 90:</b> 5-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 71) Система В, 0,59 мин, 284 Выход: 0,7 г, 36%
<b>Промежуточное соединение 91:</b> 5-(5-(гидроксиметил)-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 72) Система А, 0,52 мин, МН <sup>+</sup> = 312; Выход: 722 мг, 33%
<b>Промежуточное соединение 92:</b> ((S)-5-(5-(гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 73) Система В, 0,63 мин, МН <sup>+</sup> = 340; Выход: 941 мг, 37%
<b>Промежуточное соединение 93:</b> (R)-5-(5-(гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 74) Система В, 0,63 мин, МН <sup>+</sup> = 340; Выход: 168 мг, 6,3%
<b>Промежуточное соединение 94:</b> 5-(6-(гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 75) Система В, 0,61 мин, МН <sup>+</sup> = 368; Выход: 4,5 г, 95%
<b>Промежуточное соединение 95:</b> (рац)-5-(1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 76) Система С, 0,44 мин, МН <sup>+</sup> = 356; Выход: 1,2 г, 30%
<b>Промежуточное соединение 97:</b> (S)-5-(6-(гидроксиметил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 78) Система В, 0,67 мин, МН <sup>+</sup> = 342; Выход: 1,85 г, 55%
<b>Промежуточное соединение 98:</b> (S)-5-(6-(гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 79) Система В, 0,67 мин, МН <sup>+</sup> = 354; Выход: 2,3 г, 58%
<b>Промежуточное соединение 99:</b> (R)- <i>трет</i> -бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (получен из: Промежуточное соединение 80) Система С, 0,66 мин, МН <sup>+</sup> = 467; Выход: 1,78 г, 56%
<b>Промежуточное соединение 100:</b> ((S)- <i>трет</i> -бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (получен из: Промежуточное соединение 81) Система А, 0,69 мин, МН <sup>+</sup> = 467; Выход: 811 мг, 19%
<b>Промежуточное соединение 101:</b> 5-(5-(гидроксиметил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 82) Система А, 0,55 мин, МН <sup>+</sup> = 356; Выход: 2,76 г, 28%
<b>Промежуточное соединение 102:</b> 5-(6-(гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 83) Система В, 0,64 мин, МН <sup>+</sup> = 354; Выход: 1,88 г, 34%

Промежуточное соединение 103. (S)-*трет*-Бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Гидросульфит натрия (7,89 г, 45,3 ммоль) добавляли к суспензии (S)-*трет*-бутил-3-(((4-(гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (для примера получения см. промежуточное соединение 84) (5,52 г, 15,11 ммоль) и 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для получения см. промежуточное соединение 2, 2,97 г, 19,64 ммоль) в смеси воды (20 мл) и этанола (40 мл). Полученную суспензию нагревали до 80°C в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и охлаждали в течение 1,5 суток. Смесь распределяли между насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и смесью DCM:IPA (3:1, 200 мл). Органический слой удаляли, и водный слой экстрагировали [2× DCM:IPA (3:1, 200 мл)]. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме до бледно-коричневой пены. Остаток растворяли в DCM, очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом EtOAc:EtOH (12,5-25%). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме до бледно-коричневой пены и суспендировали с ТВМЕ и циклогексаном. Полученную суспензию упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Общий выход реакции составлял 49%.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,68$  мин,  $MH^+ = 467$ .

Следующие промежуточные соединения получали сходным образом с промежуточным соединением 103:

<b>Промежуточное соединение 104:</b>	(4-нитро-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)метанол (получен из: Промежуточное соединение 2 и Промежуточное соединение 85) Система А, 0,44 мин, $MH^+ = 354$ ; Выход: 0,723 г, 40%
<b>Промежуточное соединение 105:</b>	5-(6-(гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 2 и Промежуточное соединение 86) Система А, 0,55 мин, $MH^+ = 368$ ; Выход: 0,723 г, 40%
<b>Промежуточное соединение 106:</b>	5-(5-(гидроксиметил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 2 и Промежуточное соединение 87) Система А, 0,50 мин, $MH^+ = 382$ ; Выход: 0,416 г, 27%
<b>Промежуточное соединение 107:</b>	5-(1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-6-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (получен из: Промежуточное соединение 2 и Промежуточное соединение 180) Система В, 0,67 мин, $MH^+ = 372$ ; Выход: 2,038 г, 29%
<b>Промежуточное соединение 108:</b>	(R)-трет-бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (получен из: Промежуточное соединение 2 и Промежуточное соединение 88) Система А, 0,71 мин, $MH^+ = 467$ ; Выход: 2,96 г, 50%

Промежуточное соединение 109. (R)-5-(5-(Гидроксиметил)-1-(пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

Раствор 5 М HCl в IPA (40 мл, 200 ммоль) добавляли к (S)-трет-бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилату (для получения см. промежуточное соединение 103, 1,8 г, 3,86 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме до коричневого масла. Остаток растворяли в MeOH и загружали на 20 г картридж SCX. Картридж элюировали с использованием MeOH (200 мл), затем с использованием 2 М метанольного аммиака (100 мл). Основные фракции упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены (1,389 г). Общий выход реакции составлял 98%.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,61$  мин,  $MH^+ = 367$ .

Следующее промежуточное соединение получали сходным образом с промежуточным соединением 109:

<b>Промежуточное соединение 110:</b>	гидрохлорид (S)-5-(5-(гидроксиметил)-1-(пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (получен из: Промежуточное соединение 108) Система А, 0,60 мин, $MH^+ = 367$ ; Выход: 1,4 г, 97%
--------------------------------------	--

Промежуточное соединение 111. (S)-5-(1-(1-Ацетилпиперидин-3-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

Уксусный ангидрид (0,382 мл, 4,05 ммоль) добавляли к суспензии (R)-5-(5-(гидроксиметил)-1-(пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (для получения см. промежуточное соединение 109, 1,35 г, 3,68 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (30 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между 2-MeTHF (200 мл) и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (25 мл). Органический слой промывали (1× насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> [25 мл.]), сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме до белого твердого вещества (примерно 0,3 г). Объединенные водные слои экстрагировали (3×DCM [50 мл.]) и органические слои добавляли к остатку от выпаривания 2-MeTHF. Полученный раствор упаривали в вакууме до белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в DCM и очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом DCM:2 М метанольный аммиак (0-5%). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,353 г). Общий выход 90%.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,44$  мин,  $MH^+ = 409$ .

Промежуточное соединение 112. (R)-5-(1-((1-Ацетилпиперидин-3-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиперидин-2(1Н)-он.

К перемешиваемой суспензии гидрохлорида (S)-5-(5-(гидроксиметил)-1-(пиперидин-3-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиперидин-2(1Н)-она (для получения см. промежуточное соединение 109, 1,49 г, 3,37 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли DIPEA (3,53 мл, 20,19 ммоль). К полученному желтому раствору добавляли ацетилхлорид (0,718 мл, 10,10 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли 2 М водн. NaOH (10 мл, 20,00 ммоль), реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин и органический слой удаляли. Водный слой 3 раза экстрагировали DCM и объединенные органические фазы пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением коричневой пасты. Остаток растворяли в THF (10 мл) и добавляли 2 М водн. NaOH (10 мл, 20,00 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между водой и DCM и органический слой удаляли. Водные фазы 3 раза экстрагировали DCM. К водному слою добавляли насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и DCM:IPA (3:1) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали 3 раза и объединенные органические фазы пропускали через гидрофобную фритту, концентрировали и сушили в вакууме с получением желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество растворяли в DCM, очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 2 М метанольный аммиак:DCM (2,5-12,5%, 15 об. колонки). Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,01 г). Общий выход реакции составлял 73%.

LCMS (Система А):  $t_{RET} = 0,47$  мин,  $MH^+ = 409$ .

Промежуточное соединение 113. 1-Этил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(1-Этил-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиперидин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 89, 290 мг, 1,024 ммоль) и 45% по массе 2-йодоксибензойной кислоты (701 мг, 1,126 ммоль) добавляли к DCM (5 мл) и суспензию перемешивали в атмосфере азота в течение 4 суток. Реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл) и DCM (30 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Их снова распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и DCM (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили с использованием гидрофобной фритты и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (263 мг) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{RET} = 0,67$  мин,  $MH^+ = 282$ .

Следующие промежуточные соединения получали сходным образом с промежуточным соединением 113:

<b>Промежуточное соединение 114:</b> (S)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (получен из Промежуточного соединения 92 (S)-5-(5-(гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиперидин-2(1Н)-она Система В, 0,70 мин, $MH^+ = 338$ ; Выход: 1,04 г, 85%
<b>Промежуточное соединение 115:</b> (R)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (получен из Промежуточного соединения 93) Система В, 0,70 мин, $MH^+ = 338$ ; Выход: 147 мг, 63%
<b>Промежуточное соединение 117:</b> 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (получен из: Промежуточного соединения 101) Система А, 0,82 мин, $MH^+ = 354$ ; Выход: 2,60 г, 95%

Промежуточное соединение 118. (S)-2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

Суспензию (S)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (для получения см. промежуточное соединение 114, 500 мг, 1,260 ммоль) и карбоната калия (348 мг, 2,52 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали в течение 1,15 ч, после чего добавляли йодметан (0,095 мл, 1,512 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение выходных. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (125 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (125 мл). Органический слой выделяли и водную фракцию три раза повторно экстрагировали с использованием смеси 3:1 хлороформ:изопропанол (3×125 мл). Органические фракции объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 10%-ном этаноле в этилацетате и загружали на колонку с диоксидом кремния (50 г). Продукты элюировали с использованием градиента 0-30% этанола в этилацетате. Подходящие фракции объединяли и концентрировали

при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (121 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,75$  мин,  $MH^+ = 352$ .

Промежуточное соединение 119. (R)-2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

(R)-2-(5-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 115, 149 мг, 0,353 ммоль) растворяли в DMF (2,5 мл) и добавляли карбонат калия (98 мг, 0,707 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа, после чего добавляли йодметан (0,027 мл, 0,424 ммоль). Колбу, содержащую реакционную смесь, герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли изопропанолом и фильтровали через целитовый картридж (2,5 г), который был предварительно обработан растворителем. Через колонку пропускали 4 об. колонки. Промывки объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM, загружали в колонку с диоксидом кремния (25 г) и элюировали с использованием градиента 0-20% этанола в этилацетате. Подходящие фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (56 мг) в виде бесцветной смолы.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,75$  мин,  $MH^+ = 352$ .

Промежуточное соединение 120. 1-((1,4-Диоксан-2-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (единственный энантиомер неизвестной конфигурации).

Карбонат калия (368 мг, 2,66 ммоль) одной порцией добавляли к суспензии 1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (для получения см. промежуточное соединение 122, 470 мг, 1,330 ммоль) в DMF (15 мл). Затем смесь охлаждали на бане вода-лед и по каплям добавляли йодметан (0,108 мл, 1,729 ммоль). По завершении добавления баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи (18 ч). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Затем твердое вещество распределяли между  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и смесью DCM:iPrOH 3:1 (100 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали смесью DCM:iPrOH 3:1 (3×100 мл). Объединенные органические фазы пропускали через гидрофобную фритту и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (476 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,70$  мин,  $MH^+ = 368$ .

Промежуточное соединение 121. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид.

Диоксид марганца (11 г, 108 ммоль) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-(6-5-(гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (для получения, см. промежуточное соединение 94, 3,3 г, 8,98 ммоль) в хлороформе (150 мл) при к.т. Полученную суспензию быстро перемешивали в течение ночи (18 ч). Добавляли дополнительное количество диоксида марганца (2 г, 19,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч. 20 мл реакционной смеси фильтровали через целит и растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (424 мг) в виде бесцветного масла.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,72$  мин,  $MH^+ = 367$ .

Промежуточное соединение 122. 1-((1,4-Диоксан-2-ил)метил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (единственный неизвестный энантиомер).

Диоксид марганца (2232 мг, 21,82 ммоль) одной порцией добавляли к перемешиваемой суспензии 5-(1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-она (для получения см. промежуточное соединение 138а, 554 мг, 1,559 ммоль) в хлороформе (25 мл) при к.т. Полученную суспензию быстро перемешивали в течение 4 ч и оставляли стоять в течение ночи. Суспензию фильтровали через целит и промывали DCM (2×30 мл), MeOH (5×30 мл) и смесью DCM:iPr 3:1 (2×30 мл). Фильтрат упаривали в вакууме и сушили в течение 1 ч в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (470 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,65$  мин,  $MH^+ = 354$

Следующие промежуточные соединения получали сходным образом с промежуточным соединением 122:

<b>Промежуточное соединение 123:</b> (S)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 97) Система А, 0,71 мин, МН <sup>+</sup> = 340; Выход: 1,56 г, 87%
<b>Промежуточное соединение 124:</b> (S)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 98) Система В, 0,80 мин, МН <sup>+</sup> = 352; Выход: 2,29 г, 100%
<b>Промежуточное соединение 125:</b> (R)-1-((1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 141) Система В, 0,73 мин, МН <sup>+</sup> = 407; Выход: 535 мг, 79%
<b>Промежуточное соединение 126:</b> (R)-трет-бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (получен из: Промежуточное соединение 99) Система С, 0,80 мин, МН <sup>+</sup> = 465; Выход: 897 мг, 90%
<b>Промежуточное соединение 127:</b> (S)-1-((1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 142) Система В, 0,73 мин, МН <sup>+</sup> = 407; Выход: 217 мг, 95%
<b>Промежуточное соединение 128:</b> (S)-трет-бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (получен из: Промежуточное соединение 100) Система В, 1,00 мин, МН <sup>+</sup> = 465; Выход: 79 мг, 64%
<b>Промежуточное соединение 129:</b> 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 102) Система В, 0,74 мин, МН <sup>+</sup> = 352; Выход: 1,79 г, 96%

Промежуточное соединение 130. (S)-трет-Бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Диоксид марганца (2,98 г, 34,3 ммоль) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 3,43 ммоль) (для примера получения см. промежуточное соединение 103) в хлороформе (60 мл). Суспензию перемешивали в течение 3 ч и перемешивание прекращали на выходных. Суспензию фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде кристального твердого вещества (1,299 г). Общий выход реакции составлял 82%.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,83$  мин, 10 МН<sup>+</sup> = 465.

Следующие промежуточные соединения получали сходным образом с промежуточным соединением 130:

<b>Промежуточное соединение 131:</b> 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 104) Система А, 0,67 мин, МН <sup>+</sup> = 351 Выход: 0,657 г, 87%
<b>Промежуточное соединение 132:</b> 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 105) Система А, 0,84 мин, МН <sup>+</sup> = 366; Выход: 0,983 г, 94%
<b>Промежуточное соединение 133:</b> 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 106) Система А, 0,74 мин, МН <sup>+</sup> = 380; Выход: 0,376 г, 88%
<b>Промежуточное соединение 134:</b> 1-(1,3-диметоксипропана-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 107) Система В, 0,80 мин, МН <sup>+</sup> = 370; выход не записан)
<b>Промежуточное соединение 135:</b> (S)-1-((1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 111) Система С, 0,55 мин, МН <sup>+</sup> = 407; Выход: 1,41 г, 94%
<b>Промежуточное соединение 136:</b> (R)-1-((1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (получен из: Промежуточное соединение 112) Система А, 0,65 мин, МН <sup>+</sup> = 407; Выход: 958 мг, 91%

Промежуточное соединение 137. Соль-4-метилбензолсульфоновой кислоты (2S,3R)-циклопентил-2-амино-3-гидроксibuтаноата.

К суспензии (2S,3R)-2-амино-3-гидроксibuтановой кислоты (20 г, 168 ммоль) в циклогексане (200 мл) при комнатной температуре добавляли цикlopentanол (116 г, 1343 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (37,6 г, 218 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Коричневое масло оставляли охлаждаться, и полученные кристаллы фильтровали, промывали EtOAc (50 мл) с получением соли 4-метилбензолсульфоновой кислоты (2S,3R)-циклопентил-2-амино-3-гидроксibuтаноата (50,06 г, 136 ммоль, 81%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 8.20 (3H, br. s.), 7.48 (2H, d, J=8,1 Гц), 7.12 (2H, d, J=7,8 Гц), 5.63 (1H, d, J=4,4 Гц), 5.20 (1H, t, J=5,6 Гц), 4.18-4.03 (1H, m), 3.89 (1H, d, J=3,4 Гц), 2.30 (3H, s), 1.94-1.78 (2H, m), 1.77-1.50 (6H, m), 1.20 (3H, d, J=6,6 Гц).

Промежуточные соединения 138a и 138b. 5-(1-((1,4-Диоксан-2-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиперидин-2(1H)-он.

(рац)-5-(1-((1,4-Диоксан-2-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиперидин-2(1H)-он (для получения см. промежуточное соединение 95, 1,2 г) разделяли на два составляющих его энантиомера посредством хиральной хроматографии с использованием колонки 30×25 мм Chiralcel OD-H, элюируя смесью 40% EtOH/гептан при скорости потока 30 мл/мин, длина волны детектирования = 215 нм.

Изомер 1: (промежуточное соединение 138a) 563 мг получали в виде твердого вещества.

LCMS (Система А): t<sub>RET</sub> = 0,44 мин, МН<sup>+</sup> = 356.

Анализировали на хиральную чистоту на колонке внутренний диаметр 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 40% EtOH/гептан при скорости потока 1,0 мл/мин, длина волны детектирования = 215 нм.

Было обнаружено, что хиральная чистота составляет более 99,5%.

Изомер 2: (промежуточное соединение 138b) 598 мг получали в виде твердого вещества.

LCMS (Система А): t<sub>RET</sub> = 0,41 мин, МН<sup>+</sup> = 356.

Анализировали на хиральную чистоту на колонке внутренний диаметр 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 40% EtOH/гептан при скорости потока 1,0 мл/мин, длина волны детектирования = 215 нм.

Было обнаружено, что хиральная чистота составляет 99,1%.

Промежуточное соединение 139. (S)-5-(6-(Гидроксиметил)-1-(пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиперидин-2(1H)-он.

5 М HCl в IPA (15 мл) добавляли к (R)-трет-бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилату (для получения см.

промежуточное соединение 99, 850 мг, 1,82 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч и упаривали в вакууме до коричневого твердого вещества. Остаток растворяли в MeOH, загружали в 10 г картридж SCX и элюировали с использованием MeOH, затем с помощью 2 М метанольного аммиака. Основные фракции упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (617 мг) в виде белой пены.

LCMS (Система C):  $t_{RET} = 0,33$  мин,  $MH^+ = 367$ .

Промежуточное соединение 140. (R)-(1-((1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил ацетат.

(S)-5-(6-(Гидроксиметил)-1-(пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (для получения см. промежуточное соединение 139, 617 мг, 1,68 ммоль) растворяли в DCM (5 мл). Добавляли DIPEA (0,618 мл, 3,54 ммоль) и ацетилхлорид (0,253 мл, 3,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при к.т. в течение 3,5 ч. Добавляли 0,2 экв. DIPEA (0,059 мл, 0,336 ммоль) и 0,2 экв. ацетилхлорида (0,024 мл, 0,336 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи (16 ч). Добавляли 0,4 экв. DIPEA (0,118 мл, 0,672 ммоль) и 0,4 экв. ацетилхлорида (0,048 мл, 0,672 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляли 5 мл водн. NaOH 2 М и суспензию интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Отделенную водную фазу экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические фазы пропускали через гидрофобную фритту с получением указанного в заголовке соединения (796 мг) в виде желтой пасты.

LCMS (Система A):  $t_{RET} = 0,62$  мин,  $MH^+ = 451$ .

Промежуточное соединение 141. (R)-5-(1-((1-Ацетилпиперидин-3-ил)метил)-6-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

(R)-(1-((1-Ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метилацетат (для получения см. промежуточное соединение 140, 796 мг, 1,77 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и MeOH (2 мл) и добавляли водный NaOH 2 М (0,883 мл, 1,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при к.т. Реакционную смесь нейтрализовывали до pH 7 с помощью водн. раствора HCl 2 М и разбавляли водой (10 мл) и смесью DCM:iPrOH 3:1 (10 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали смесью DCM:iPrOH 3:1 (3×10 мл). Объединенные органические фазы пропускали через гидрофобную фритту и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (683 мг) в виде желтого масла.

LCMS (Система A):  $t_{RET} = 0,46$  мин,  $MH^+ = 409$ .

Промежуточное соединение 142. (S)-5-(1-((1-Ацетилпиперидин-3-ил)метил)-6-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

(R)-5-(6-(Гидроксиметил)-1-(пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (для получения см. промежуточное соединение 170, 284 мг, 0,775 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и охлаждали на бане вода/лед, после чего добавляли DIPEA (0,108 мл, 0,620 ммоль), а затем по каплям добавляли ацетилхлорид (0,044 мл, 0,620 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между смесью DCM:iPrOH 3:1 (10 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали смесью DCM:iPrOH 3:1 (3×10 мл). Объединенные органические фракции пропускали через гидрофобную фритту и упаривали с получением неочищенного продукта, 300 мг. Образцы растворяли в 3 мл MeOH и очищали посредством MDAР (способ В). Растворитель высушивали с получением указанного в заголовке соединения (230 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система B):  $t_{RET} = 0,64$  мин,  $MH^+ = 409$ .

Промежуточное соединение 143. (2S)-Циклопентил-4-метил-2-(((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензил)амино)пентаноат.

(4-Метилморфолин-2-ил)метанамин (665 мг, 5,11 ммоль) и DIPEA (0,892 мл, 5,11 ммоль) добавляли к раствору (S)-циклопентил-2-(((4-фтор-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноата (для получения см. промежуточное соединение 144, 600 мг, 1,703 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл). Реакционную смесь нагревали до 120°C в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек высокой абсорбции в течение общего времени 90 мин. Добавляли DCM (30 мл) и насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (30 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (2×30 мл) и органические слои объединяли, сушили и упаривали при пониженном давлении с получением оранжевой жидкости. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-10% дихлорметан-метанол на 15 объемов колонки, после чего удерживали при 10% дихлорметан-метанол на 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (693,6 мг, 1,499 ммоль, 88%-ный выход) в виде оранжевой смолы.

LCMS (Система A):  $t_{RET} = 0,70$  мин,  $MH^+ = 463$ .

Промежуточное соединение 144. (S)-Циклопентил-2-((4-фтор-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноат.

4-фтор-3-нитробензальдегид (2 г, 11,83 ммоль) и 4-метилбензолсульфонат (S)-циклопентил-2-амино-4-метилпентаноата (для получения см. промежуточное соединение 3, 4,83 г, 13,01 ммоль) растворяли в DCM (50 мл) и к этой смеси добавляли уксусную кислоту (2,031 мл, 35,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1,5 ч, порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,01 г, 23,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи. Медленно добавляли насыщ. водн. раствор гидрокарбоната натрия (100 мл) и реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока вспенивание не останавливалось. Полученную суспензию экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили и упаривали при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенный образец загружали в дихлорметан и очищали с помощью Biotage SP4 SNAP со 100 г диоксида кремния с использованием градиента 0-50% циклогексан-этилацетат на протяжении 10 объемов колонки, после чего удерживали при 50% циклогексан-этилацетат на протяжении 10 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,64 г, 7,48 ммоль, 63,3%-ный выход) в виде желтого масла.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,97$  мин,  $\text{MH}^+ = 353$ .

Промежуточное соединение 145. (2S)-Циклопентил-2-(((4-((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензил)амино)пропаноат.

(S)-Циклопентил-2-((4-фтор-3-нитробензил)амино)пропаноат (для получения см. Промежуточного соединения 146, 490 мг, 1,579 ммоль), (4-метилморфолин-2-ил)метанамин (617 мг, 4,74 ммоль) и DIPEA (0,827 мл, 4,74 ммоль) растворяли в THF (12 мл) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек высокой абсорбции до 120°C в течение общего времени 90 мин. Реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл) и DCM (40 мл) и слои разделяли. Водный слой промывали DCM (3×40 мл) и объединенные органические слои сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-12% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 10 объемов колонки, после чего удерживали при 12% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (649,8 мг, 1,545 ммоль, 98%-ный выход) в виде оранжевого масла.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 1,12$  мин,  $\text{MH}^+ = 421$ .

Промежуточное соединение 146. (S)-Циклопентил-2-(((4-фтор-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноат.

4-Фтор-3-нитробензальдегид (500 мг, 2,96 ммоль) и (S)-циклопентил-2-аминопропаноата гидрохлорид (для получения см. промежуточное соединение 61, 630 мг, 3,25 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (15 мл) и к этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,508 мл, 8,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч, к реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,253 г, 5,91 ммоль) и ее перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. К раствору медленно добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (40 мл) до тех пор, пока вспенивание не прекращалось. Затем этот раствор экстрагировали DCM (4×40 мл) и органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 35-65% циклогексан-этилацетат на протяжении 10 объемов колонки, после чего удерживали при 65% циклогексан-этилацетат на протяжении 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (496,5 мг, 1,600 ммоль, 54,1%-ный выход) в виде желтого масла.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,75$  мин,  $\text{MH}^+ = 311$ .

Промежуточное соединение 147. (2S)-Циклопентил-3-метил-2-(((4-((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензил)амино)бутаноат.

(4-Метилморфолин-2-ил)метанамин (666 мг, 5,12 ммоль) и DIPEA (0,893 мл, 5,12 ммоль) добавляли к раствору (S)-циклопентил-2-((4-фтор-3-нитробензил)амино)-3-метилбутаноата (для получения см. промежуточное соединение 148, 577 мг, 1,705 ммоль) в THF (12 мл) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек высокой абсорбции до 120°C в течение общего времени 90 мин. Реакционную смесь распределяли между DCM (40 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (2×40 мл) и объединенные органические слои сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-7% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 10 объемов колонки, после чего удерживали при 7%

дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (760,6 мг, 1,696 ммоль, 99%-ный выход) в виде оранжевого масла.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 1,33$  мин,  $MH^+ = 449$ .

Промежуточное соединение 148. (S)-Циклопентил-2-(((4-фтор-3-нитробензил)амино)-3-метилбутаноат.

4-Фтор-3-нитробензальдегид (500 мг, 2,96 ммоль) и (S)-циклопентил-2-амино-3-метилбутаноата 4-метилбензолсульфонат (1,163 г, 3,25 ммоль, для получения см. промежуточное соединение 24) растворяли в дихлорметане (DCM) (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,253 г, 5,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси порциями добавляли насыщ. водн. раствор гидрокарбоната натрия (50 мл) до тех пор, пока вспенивание не прекращалось. Полученную суспензию экстрагировали DCM (4×50 мл) и органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-1% дихлорметан-метанол на протяжении 10 объемов колонки, после чего удерживали при 1% дихлорметан-метанол на протяжении 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (581 мг, 1,717 ммоль, 35,9%-ный выход) в виде бледно-желтого масла.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,95$  мин,  $MH^+ = 339$ .

Промежуточное соединение 149. (S)-Циклопентил-4-метил-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитробензил)амино)пентаноат.

(S)-Циклопентил-2-(((4-фтор-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноат (для получения см. промежуточное соединение 144, 500 мг, 1,419 ммоль), (1-метилпиперидин-4-ил)метанамин (546 мг, 4,26 ммоль) и DIPEA (0,743 мл, 4,26 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (THF) (12 мл) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек высокой абсорбции до 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (40 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (2×40 мл) и объединенные органические слои сушили и упаривали при пониженном давлении с получением желтого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-10% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 10 объемов колонки, после чего удерживали при 10% дихлорметан-2 М аммиак в метанол на 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (595,5 мг, 1,293 ммоль, 91%-ный выход) в виде оранжевой смолы.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,69$  мин,  $MH^+ = 461$ .

Промежуточное соединение 150. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиперидин-2(1Н)-он.

Три идентичные смеси (4-(((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)метанола (1 г, 3,55 ммоль, для получения см. промежуточное соединение 166), 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-карбальдегида (504 мг, 3,68 ммоль, для получения см. промежуточное соединение 1) и дитионита натрия (2 г, 11,5 ммоль) в этаноле (8 мл) и воде (4 мл) нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек высокой абсорбции до 100°C в течение 5 ч. Реакционные смеси объединяли и распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и 25%-ным пропан-2-олом в хлороформе (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 25%-ным пропан-2-олом в хлороформе (4×100 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Образец загружали в дихлорметан и очищали с помощью Biotage SP4 SNAP 2×100 г диоксида кремния с использованием градиента 5-15% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на протяжении 15 объемов колонки, после чего удерживали при 15% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на протяжении 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 5-(5-(гидроксиметил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиперидин-2(1Н)-она (1,745 г, 4,74 ммоль, 44,4%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,58$  мин,  $MH^+ = 369$ .

Промежуточное соединение 151. 2-(5-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиперидин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 152, 1,67 г, 4,73 ммоль) полностью растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) (25 мл), после чего добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (3,23 г, 5,20 ммоль) и перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и белое твердое вещество, которое осаждалось, удаляли путем фильтрации и оставляли в сторону. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и затем 25%-ным раствором метанола

в DCM (4×100 мл). Твердое вещество, полученное после более ранней фильтрации, суспендировали в 25%-ном метаноле в DCM (100 мл) и добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 25%-ным раствором метанола в DCM (4×100 мл). Все органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества, которое затем загружали в виде суспензии в смесь метанол/дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-10% дихлорметан-метанол на 10 объемов колонки, после чего удерживали при 10% дихлорметан-метанол на 10 объемов колонки. Чистые фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,1487 г, 3,27 ммоль, 69,2%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,68$  мин,  $MH^+ = 352$ .

Промежуточное соединение 152. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он.

Четыре идентичных смеси (3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)метанола (для получения см. промежуточное соединение 77, 1,15 г, 4,3 ммоль), 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (592 мг, 4,3 ммоль, для получения см. промежуточное соединение 1) и дитионита натрия (2,25 г, 13,0 ммоль) в этаноле (8 мл) и воде (4 мл) нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек высокой абсорбции до 100°C в течение 5 ч. Все четыре реакционные смеси объединяли и распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и 25%-ным пропан-2-олом в DCM (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 25%-ным пропан-2-олом в DCM (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2×100 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-10% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на протяжении 15 объемов колонки, после чего удерживали при смеси 10% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на протяжении 10 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,8562 г, 5,25 ммоль, 30,4%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,46$  мин,  $MH^+ = 354$ .

Промежуточное соединение 153. 1-((1-Метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

45%-ную по массе 2-йодоксипензойную кислоту (695 мг, 1,117 ммоль) порциями добавляли к суспензии 5-(5-(гидроксиметил)-1-((1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-она (для получения см. промежуточное соединение 154, 372 мг, 1,015 ммоль) в DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 3 суток. Реакционную смесь распределяли между DCM и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой экстрагировали DCM (6×40 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (272 мг, 0,746 ммоль, 73,5%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,58$  мин,  $MH^+ = 365$ .

Промежуточное соединение 154. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он.

4-(((4-(гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)метил)-1-метилпирролидин-2-он (для получения см. промежуточное соединение 155, 710 мг, 2,54 ммоль), 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 1, 349 мг, 2,54 ммоль) и дитионит натрия (1328 мг, 7,63 ммоль) добавляли к этанолу (8 мл) и воде (4 мл) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек высокой абсорбции до 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл) и DCM (30 мл). Водный слой экстрагировали DCM (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 5-20% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 15 объемов колонки, после чего удерживали при смеси 20% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (378 мг, 1,032 ммоль, 40,6%-ный выход) в виде бесцветной смолы.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,51$  мин,  $MH^+ = 365$ .

Промежуточное соединение 155. 4-(((4-(Гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)метил)-1-метилпирролидин-2-он.

(4-Фтор-3-нитрофенил)метанол (500 мг, 2,92 ммоль), 4-(аминометил)-1-метилпирролидин-2-он (562 мг, 4,38 ммоль) и DIPEA (1,531 мл, 8,77 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (THF) (2 мл) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек

высокой абсорбции до 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (25 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×25 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-10% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 10 объемов колонки, после чего удерживали при смеси 10% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (713,7 мг, 2,56 ммоль, 87%-ный выход) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,61$  мин,  $MH^+ = 262$ .

Промежуточное соединение 156. 1-((1-Ацетилпирролидин-3-ил)метил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(1-((1-Ацетилпирролидин-3-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 157, 135 мг, 0,355 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл) и добавляли 45%-ную по массе 2-йодоксибензойную кислоту (243 мг, 0,390 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (25 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл) и водный слой экстрагировали DCM (4×25 мл). Объединенные органические слои сушили с использованием гидрофобной фритты и концентрировали при пониженном давлении. Образец снова распределяли между DCM (25 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл) и водный слой экстрагировали DCM (8×25 мл). Объединенные органические слои сушили с использованием гидрофобной фритты и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (132,1 мг, 0,349 ммоль, 98%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,59$  мин,  $MH^+ = 264$ .

Промежуточное соединение 157. 5-(1-((1-Ацетилпирролидин-3-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилперидин-1(1Н)-он.

Раствор 5-(5-(гидроксиметил)-1-(пирролидин-3-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-она (для получения см. промежуточное соединение 158, 150 мг, 0,443 ммоль) в DCM (5 мл) и пиридина (0,108 мл, 1,330 ммоль) охлаждали до -5°C и перемешивали в течение 30 мин, добавляли ацетилхлорид (0,032 мл, 0,443 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и DCM (20 мл) и водный слой экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества (181,8 мг). Его суспендировали в THF (2 мл) и метаноле (2 мл) и добавляли 1 М водный раствор гидроксида лития (1,29 мл, 1,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 62°C в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (30 мл) и 25%-ным раствором пропан-2-ола в DCM (30 мл). Водный слой экстрагировали 25%-ным раствором пропан-2-ола в DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (136,9 мг, 0,360 ммоль, 81%-ный выход) в виде бледно желтого-твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,54$  мин,  $MH^+ = 381$ .

Промежуточное соединение 158. 5-(1-((1-Ацетилпирролидин-3-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он.

трет-Бутил-3-((5-(гидроксиметил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (для получения см. промежуточное соединение 159, 420 мг, 0,958 ммоль) растворяли в DCM (7 мл) и добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (0,958 мл, 3,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли путем упаривания при пониженном давлении и образец загружали в дихлорметан/метанол в картридж SCX 10 г. Для очистки продукта использовали элюирование метанолом, затем 2 М раствором аммиака в метаноле. Подходящие фракции объединяли и концентрировали досуха. Продукт снова очищали на картридже SCX 10 г, предварительно промытом метанолом, затем элюировали 33%, 50%, 66% и 100% 2 М раствором аммиака в метаноле. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (309 мг, 0,913 ммоль, 95%-ный выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Образец растворяли в DMSO (3×1 мл) и очищали посредством МДАР (способ В). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (163 мг, 0,482 ммоль, 50,3%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,48$  мин,  $MH^+ = 339$ .

Промежуточное соединение 159. трет-Бутил-3-((5-(гидроксиметил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат.

трет-Бутил-3-(((4-(гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат (для получения см. промежуточное соединение 160, 1,0345 г, 2,94 ммоль), 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-

3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 1, 0,404 г, 2,94 ммоль) и дитионит натрия (1,538 г, 8,83 ммоль) добавляли к этанолу (8 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек высокой абсорбции до 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь распределяли между 25%-ным раствором пропан-2-ола в DCM (30 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали 25%-ным раствором пропан-2-ола в DCM (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали с помощью Biotage SP4 SNAP 50 г диоксида кремния с использованием градиента 2-12% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на протяжении 10 объемов колонки, после чего удерживали при 12% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на протяжении 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (428,9 мг, 0,978 ммоль, 33,2%-ный выход) в виде бесцветной смолы.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,78$  мин,  $\text{MН}^+ = 439$ .

Промежуточное соединение 160. трет-Бутил-3-(((4-(гидрокси)метил)-2-нитрофенил)амино)метил-пирролидин-1-карбоксилат.

(4-Фтор-3-нитрофенил)метанол (521 мг, 3,04 ммоль), трет-бутил-3-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (850 мг, 4,24 ммоль) и DIPEA (1,595 мл, 9,13 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (THF) (3 мл) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи Biotage Initiator с использованием исходных настроек высокой абсорбции до 120°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (25 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (4×25 мл) и объединенные органические слои сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-3% дихлорметан-2 М аммиак в метанол на 10 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,0781 г, 3,07 ммоль, 101%-ный выход) в виде оранжевого масла.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 1,03$  мин,  $\text{MН}^+ = 350$ .

Промежуточное соединение 161. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

В круглодонную колбу загружали 5-(5-(гидрокси)метил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 162, 360 мг, 1,019 ммоль), DCM (20 мл) и периодиан Десса-Мартина (432 мг, 1,019 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли DCM и добавляли насыщенный бикарбонат натрия, после чего слои смешивали и разделяли. Органические слои промывали рассолом, после чего пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением беловатого твердого вещества. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (25 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-100% этилацетат-циклогексан на протяжении 15 объемов колонки, затем с использованием градиента 0-10% дихлорметан-метанол на протяжении 15 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (345 мг, 0,884 ммоль, 87%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,65$  мин,  $\text{MН}^+ = 352$ .

Промежуточное соединение 162. 5-(5-(Гидрокси)метил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

В круглодонную колбу загружали 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 2, 574 мг, 3,23 ммоль), гидросульфит натрия (1,8 г, 10,34 ммоль), воду (10 мл) и раствор (3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)метанола (для получения см. промежуточное соединение 163, 740 мг, 2,93 ммоль) в этаноле (20 мл). Сосуд снабжали обратным холодильником и суспензию нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и EtOAc, слои смешивали и разделяли, после чего органический слой пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (25 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-100% этилацетат-циклогексан на 15 объемов колонки, затем с использованием градиента 0-10% 2 М аммиак в метаноле-дихлорметан на 15 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 1,019 ммоль, 34,7%-ный выход) в виде бесцветного масла.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,47$  мин,  $\text{MН}^+ = 354$ .

Промежуточное соединение 163. (3-Нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)метанол.

В круглодонную колбу загружали (4-фтор-3-нитрофенил)метанол (1 г, 5,84 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-4-амин гидрохлорид (0,9 г, 6,54 ммоль, J&W PharmLab), DMF (10 мл) и DIPEA (4,1 мл, 23,48 ммоль). Присоединяли обратный холодильник и суспензию нагревали до 70°C в течение ночи.

Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и органические вещества промывали 1 М HCl, затем рассолом, после чего пропускали через гидрофобную фритту. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (50 г диоксида кремния) с использованием градиента 0-100% этилацетат-циклогексан на протяжении 15 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением оранжевого масла. Образец растворяли в EtOAc, после чего промывали 10%-ным раствором LiCl, органические фракции пропускали через гидрофобную фритту, после чего концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (740 мг, 2,93 ммоль, 50,2%-ный выход) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,71$  мин,  $\text{MН}^+ = 253$ .

Промежуточное соединение 164. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 165, 506 мг, 1,323 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (5 мл) и добавляли перйодинан Десса-Мартина (561 мг, 1,323 ммоль). Эту смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч. Затем смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл) и фазы разделяли. Затем водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и органические фазы объединяли. Затем органические фазы промывали рассолом (100 мл) и сушили с использованием гидрофобной фритты. Затем растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (457 мг, 1,201 ммоль, 91%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,68$  мин,  $\text{MН}^+ = 381$ .

Промежуточное соединение 165. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

(4-(((4-Метилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)метанол (для получения см. промежуточное соединение 166, 1,6 г, 5,69 ммоль), 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 2, 0,860 г, 5,69 ммоль) и дитионит натрия (2,97 г, 17,06 ммоль) добавляли в микроволновую колбу вместе с этанолом (8 мл) и водой (8 мл) и нагревали до 100°C в течение 5 ч. Затем образец распределяли между этилацетатом (75 мл) и насыщенным карбонатом натрия (75 мл) и фазы разделяли. Органические фазы удерживали, и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (2×75 мл). Затем органические фазы объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты, затем растворители удаляли в вакууме. Это давало бледно-желтое твердое вещество. Его растворяли в дихлорметане. Образец загружали в картридж Biotage SNAP 100 г диоксида кремния и элюировали с использованием градиента 0%-10% метанольный аммиак/DCM, затем с использованием градиента 10%-15% метанольный аммиак/DCM. Затем подходящие фракции объединяли с получением указанного в заголовке соединения (506 мг, 1,323 ммоль, 23,26%-ный выход) в виде желтого масла.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,61$  мин,  $\text{MН}^+ = 383$ .

Промежуточное соединение 166. (4-(((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)метанол.

(4-Фтор-3-нитрофенил)метанол (1,041 г, 6,08 ммоль) и (4-метилморфолин-2-ил)метанамин (2,376 г, 18,25 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (3,19 мл, 18,25 ммоль). Эту смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Затем темно-оранжевую смесь распределяли между этилацетатом (75 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (75 мл). Затем фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (2×75 мл). Затем органические слои объединяли и сушили с использованием гидрофобной фритты, затем растворители удаляли в вакууме. Это давало указанное в заголовке соединение (1,6 г, 5,69 ммоль, 93%-ный выход) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,69$  мин,  $\text{MН}^+ = 282$ .

Промежуточное соединение 167. 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-((4-метилморфолин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 168, 473 мг, 1,237 ммоль) растворяли в DCM и добавляли перйодинан Десса-Мартина (525 мг, 1,237 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем добавляли насыщенный бикарбонат натрия (100 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. К смеси добавляли этилацетат (100 мл) и фазы разделяли. Затем водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Затем органические фазы объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты, затем растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (450 мг, 1,18 ммоль, 96%-ный выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,65$  мин,  $\text{MН}^+ = 381$ .

Промежуточное соединение 168. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((4-метилморфолин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

(4-(((4-Метилморфолин-3-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)метанол (для получения см. промежуточное соединение 169, 2,83 г, 10,06 ммоль) и 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 2, 1,977 г, 13,08 ммоль) растворяли в этаноле (16 мл) наряду с дитионитом натрия (5,25 г, 30,2 ммоль) и водой (16 мл). Смеси нагревали в микроволновом реакторе в течение 5 ч при 120°C. Затем желтую смесь распределяли между этилацетатом (150 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл) и фазы разделяли. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (2×150 мл) и органические фазы объединяли. Затем органические фазы сушили с использованием гидрофобной фритты. Затем растворитель удаляли в вакууме с получением желтого масла. Желтое масло растворяли в дихлорметане и загружали в колонку Biotage SNAP 100 г диоксида кремния и элюировали с использованием градиента 0-15% 2 М метанольный аммиак/DCM. Подходящие фракции объединяли и растворители удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (473 мг, 1,24 ммоль, 12,3%-ный выход) в виде желтого масла.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,58$  мин,  $MH^+ = 383$ .

Промежуточное соединение 169. (4-(((4-метилморфолин-3-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)метанол.

(4-Фтор-3-нитрофенил)метанол (1,77 г, 10,34 ммоль, Aldrich) и (4-метилморфолин-3-ил)метанамин (4,14 мл, 31,0 ммоль, Chess Fine Organics) растворяли в тетрагидрофуране (THF) (5 мл) и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (5,42 мл, 31,0 ммоль). Эту смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Затем темно-оранжевую смесь распределяли между этилацетатом (150 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл). Затем фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (2×150). Затем органические фазы объединяли и сушили с использованием гидрофобной фритты, затем растворители удаляли в вакууме. Это давало указанное в заголовке соединение (4-(((4-метилморфолин-3-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)метанол (2,83 г, 10,06 ммоль, 97%-ный выход) в виде темно-красного масла.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,70$  мин,  $MH^+ = 282$ .

Промежуточное соединение 170. (R)-5-(6-(Гидроксиметил)-1-(пиперидин-3-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

HCl 5 М в IPA (9 мл, 45,0 ммоль) добавляли к (S)-трет-бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилату (525 мг, 0,979 ммоль, для получения см. промежуточное соединение 100) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. По прошествии этого времени раствор упаривали при пониженном давлении с получением бледно-розового-белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в MeOH и загружали в картридж SCX-2 (20 г). Картридж промывали MeOH (3× об. колонки), затем смесью 2 М Аммиак в MeOH (3× об. колонки). Основные фракции объединяли с получением указанного в заголовке соединения N31482-98-1, 287 мг, 80%-ный выход в виде бледно-желтого масла.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,59$  мин,  $MH^+ = 367$ .

Промежуточное соединение 171. (3-((Циклопропилметил)амино)-4-нитрофенил)метанол.

(3-Фтор-4-нитрофенил)метанол (1 г, 5,84 ммоль) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл) и добавляли DIPEA (3,06 мл, 17,52 ммоль) и циклопропилметиламин (0,76 мл, 8,76 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между DCM и насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали в вакууме с получением оранжевого масла, которое отвердевало при стоянии (1,65 г). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на диоксиде кремния (100 г) с использованием градиента 0-50% этилацетат/циклогексан. Подходящие фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,28 г) в виде ярко-оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,98$  мин;  $MH^+ = 223$ .

Промежуточное соединение 172. 5-(1-(Циклопропилметил)-6-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

(3-((Циклопропилметил)амино)-4-нитрофенил)метанол (для получения см. промежуточное соединение 171, 1,28 г, 5,76 ммоль) и 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 2 N31961-84-1, 1,13 г, 7,49 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и воде (10 мл). Добавляли дитионат натрия (3,56 г, 17,28 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,39 г) в виде бежевого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,49$  мин;  $MH^+ = 324$ .

Промежуточное соединение 173. 1-(Циклопропилметил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(1-(Циклопропилметил)-6-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметил-пиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 172, 1,38 г, 4,27 ммоль) растворяли в хлороформе (50 мл) и добавляли диоксид марганца (3,71 г, 42,7 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,38 г) в виде бледно-желтого масла, которое отвердевало при стоянии.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,76$  мин;  $MH^+ = 322$ .

Промежуточное соединение 174. (4-Нитро-3-(((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)амино)фенил)-метанол.

(Тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метанамина гидрохлорид (1,33 г, 8,77 ммоль, Enamine) добавляли к смеси (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (1 г, 5,84 ммоль, Apollo) и DIPEA (4,08 мл, 23,36 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между DCM и насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали в вакууме с получением оранжевого масла (1,74 г). Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (100 г) с использованием градиента 0-100% этилацетат/циклогексан. Подходящие фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г) в виде оранжевого масла.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,88$  мин;  $MH^+ = 267$ .

Промежуточные соединения 175 и 176. 5-(6-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

(4-Нитро-3-(((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)амино)фенил)метанол (для получения см. промежуточное соединение 174, 134 г, 5,03 ммоль) и 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 2, 0,99 г, 6,54 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и воде (10 мл). Добавляли дитионат натрия (3,11, 15,09 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщ. водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали насыщ. водным раствором бикарбоната натрия, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали с получением бежевого твердого вещества (1,01 г). Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (100 г) с использованием градиента 0-50% (20%-ный аммиачный метанол в дихлорметане)/дихлорметан. Подходящие фракции объединяли и упаривали с получением бесцветного масла (0,99 г), которое отвердевало при стоянии.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,47$  мин;  $MH^+ = 328$ .

Это вещество разделяли на два составляющих энантиомера посредством препаративной хиральной HPLC. Рацемат растворяли в этаноле и очищали посредством хиральной хроматографии (стационарная фаза: Chiralpak AD-H (250×30 мм, 5 мкм), подвижная фаза: гексан/этанол (+0,2% об./об. изопропиламина)). Подходящие фракции объединяли и упаривали с получением двух энантиомеров:

Промежуточное соединение 175: 426 мг, желтое твердое вещество.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,47$  мин;  $MH^+ = 368$ ;

промежуточное соединение 176: 488 мг, желтое твердое вещество.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,47$  мин;  $MH^+ = 368$ .

Абсолютная стереохимия не была определена.

Промежуточное соединение 177a. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид (изомер 1).

5-(6-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 175 [изомер 1], 423 мг, 1,151 ммоль) растворяли в хлороформе (10 мл) и добавляли диоксид марганца (1 г, 11,50 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (400 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,73$  мин;  $MH^+ = 366$ .

Промежуточное соединение 177b. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид (изомер 2).

5-(6-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 176, [изомер 2], 484 мг, 1,317 ммоль) растворяли в хлороформе (10 мл) и добавляли диоксид марганца (1,14 г, 13,11 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. LCMS показывала, что оставалось примерно 15% исходного вещества. Добавляли дополнительную порцию диоксида марганца (0,6 г, 6,90 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (422 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,73$  мин;  $MH^+ = 366$ .

Промежуточное соединение 178. 1-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанамин гидрохлорид.

Черную суспензию N-(4-метоксибензил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанамин (для получения см. промежуточное соединение 179, 4,95 г, 18,86 ммоль) и 10% мас./мас. палладия на углеводе (0,401 г, 1,886 ммоль) в этаноле (100 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 суток. Реакционную смесь пропускали через колонку с целитом, промывали EtOH и добавляли 2 М водн. HCl (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Общий выход реакции составлял 80%.

$^1\text{H}$  ЯМР 8.13 (ушир. s, 3H), 3.88 (dd, J=3,5, 11,0 Гц, 2H), 3.24 (tdd, J=2,0, 4,0, 12,0 Гц, 2H), 3.06-2.92 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.34-1.19 (m, 2H), 1.16 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 179. N-(4-Метоксибензил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанамин.

К перемешиваемому раствору 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанона (3,2 г, 24,97 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (6,87 г, 50,1 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали в течение 4,5 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10 г, 48,6 ммоль). Белую суспензию перемешивали. Реакционную смесь распределяли между DCM и водн. насыщ. NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой удаляли и водный слой 3 раза экстрагировали с использованием DCM. Объединенные органические фазы пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Масло растворяли в DCM, очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAcEtOH (7,5-25%) и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Общий выход реакции составлял 80%.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 1,27$  мин;  $MH^+ = 366$ .

Промежуточное соединение 180. 3-((1,3-Диметоксипропан-2-ил)амино)-4-нитрофенил)метанол.

(1,4-Диоксан-2-ил)метанамин (3,08 г, 26,3 ммоль) добавляли к смеси (3-фтор-4-нитрофенил)метанола (4,1 г, 24 ммоль), DIPEA (9,18 мл, 52,6 ммоль) в THF (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между DCM (100 мл) и насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (3×100 мл) и объединенные органические слои пропускали через фазовый сепаратор и упаривали в вакууме с получением примерно 10 г неочищенной смеси соединения, указанного в заголовке. Его использовали без очистки на следующей стадии.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,88$  мин;  $MH^+ = 271$ .

Промежуточное соединение 181. (S)-Циклопентил-4-метил-2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитробензил)амино)пентаноат.

К раствору (S)-циклопентил-2-((4-фтор-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноата (для получения см. промежуточное соединение 144, 500 мг, 1,419 ммоль) в THF (9 мл) добавляли 1-метилпиперидин-4-амин (486 мг, 4,26 ммоль) и DIPEA (0,743 мл, 4,26 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение общего времени 90 мин. Затем добавляли 1-метилпиперидин-4-амин (486 мг, 4,26 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение последующих 30 мин при 120°C. Реакционную смесь распределяли между DCM (2×100 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (100 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-5% DCM-2М аммиак в метаноле на 10 объемов колонки, после чего удерживали при 5% DCM-2М аммиак в метаноле на 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (456 мг) в виде оранжевой смолы.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,70$  мин;  $MH^+ = 447$ .

Следующие промежуточные соединения получали сходным образом с промежуточным соединением 181 с использованием подходящего доступного в продаже амина и подходящего фторфенилового промежуточного соединения, как показано в таблице ниже.

<b>Промежуточное соединение 182:</b>	(S)-циклопентил-4-метил-2-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензил)амин)пентанат (получен из: Промежуточное соединение 144) Система А, 0,98 мин, МН <sup>+</sup> = 448; Выход: 603 мг, 85%
<b>Промежуточное соединение 183:</b>	(2S)-циклопентил-4-метил-2-((4-((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензил)амино)пентаноат (получен из: Промежуточное соединение 144) Система В, 1,37 мин, МН <sup>+</sup> = 463; Выход: 1,250 г, 98%
<b>Промежуточное соединение 184:</b>	(S)-циклопентил-2-((4-((2-метоксиэтил)амино)-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноат (получен из: Промежуточное соединение 144) Система А, 0,94 мин, МН <sup>+</sup> = 408; Выход: 353 мг, 61%
<b>Промежуточное соединение 185:</b>	(S)-циклопентил-2-((4-((2-диметиламино)этил)амино)-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноат (получен из: Промежуточное соединение 144) Система А, 0,69 мин, МН <sup>+</sup> = 421 Выход: 543 мг, 91%
<b>Промежуточное соединение 186:</b>	(S)-циклопентил-2-((4-((3-гидроксипропил)амино)-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноат (получен из: Промежуточное соединение 144) Система А, 0,85 мин, МН <sup>+</sup> = 408; Выход: 445 мг, 77%
<b>Промежуточное соединение 187:</b>	(S)-циклопентил-4-метил-2-((4-(метиламино)-3-нитробензил)амино)пентаноат (получен из: Промежуточное соединение 144) Система А, 0,89 мин, МН <sup>+</sup> = 354; Выход: 171 мг, 40%

Промежуточное соединение 188. (S)-трет-Бутил-2-((4-фтор-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноат.

К раствору 4-фтор-3-нитробензальдегида (1 г, 5,91 ммоль) и (S)-трет-бутил-2-амино-4-метилпентаноата гидрохлорида (1,46 г, 6,50 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли уксусную кислоту (1,0165 мл, 17,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч. Порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,507 г, 11,83 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Медленно добавляли насыщ. водн. раствор бикарбоната натрия (50 мл) и перемешивание продолжали до тех пор, пока вспенивание не останавливалось. Полученную суспензию экстрагировали DCM (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты 10 и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в DCM и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-50% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,66 г, 4,88 ммоль) в виде желтой смолы.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,95$  мин, МН<sup>+</sup> = 341.

Промежуточное соединение 189. (S)-трет-Бутил-4-метил-2-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитробензил)амино)пентаноат.

К раствору (S)-трет-бутил-2-((4-фтор-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноата (для примера получения см. промежуточное соединение 188, 250 мг, 0,734 ммоль) в THF (3,5 мл) добавляли 1-метилпиперидин-4-амин (252 мг, 2,203 ммоль) и DIPEA (0,385 мл, 2,203 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновых условиях до 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между DCM (2×20 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и продували потоком азота. Образец загружали в DCM и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 25 г) с использованием градиента 0-10% (2 М аммиак в MeOH) в DCM. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (127 мг, 0,292 ммоль).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 1,09$  мин, МН<sup>+</sup> = 435.

Промежуточное соединение 190. (S)-Циклопентил-4-метил-2-((4-нитро-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензил)аминопентаноат.

Раствор 3-фтор-4-нитробензальдегида (500 мг, 2,96 ммоль) и 4-метилбензолсульфоната (S)-циклопентил-2-амино-4-метилпентаноата (для примера получения см. промежуточное соединение 3, 1208 мг, 3,25 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1253 мг, 5,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Медленно добавляли насыщ. водн. раствор бикарбоната натрия (50 мл) и перемешивание реакционной смеси продолжали до тех пор, пока вспенивание не прекращалось. Полученную суспензию экстрагировали DCM (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 50 г) с использованием градиента 0-50% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и продували потоком азота с получением жел-

той смолы. К этому веществу в THF (4 мл) добавляли (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин (260 мг, 2,257 ммоль) и DIPEA (0,395 мл, 2,259 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновых условиях при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном (3×50 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (50 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и продували потоком азота. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 50 г) с использованием градиента 0-5% (2 М аммиак в MeOH) в DCM. Подходящие фракции объединяли и продували потоком азота с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт вновь распределяли между дихлорметаном (3×50 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (50 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и продували потоком азота с получением указанного в заголовке соединения (522 мг, 1,166 ммоль).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 1,49$  мин,  $MH^+ = 448$ .

Промежуточное соединение 191. (S)-Неопентил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксипропаноат.

К раствору (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (2,27 г, 9,49 ммоль), EDC (2,18 г, 11,39 ммоль) и НОВТ (1,74 г, 11,39 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли DIPEA (3,31 мл, 18,98 ммоль) и 2,2-диметилпропан-1-ол (8,36 г, 95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (50 мл). Затем органический слой промывали 1 М водной хлористоводородной кислотой (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Затем органический слой сушили с использованием гидрофобной фритты и продували потоком азота. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-50% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (951 мг, 3,07 ммоль) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 1,06$  мин,  $MH^+ = 310$ .

Промежуточное соединение 192. (S)-Неопентил-2-амино-3-метоксипропаноат.

К смеси (S)-неопентил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксипропаноата (для примера получения см. промежуточное соединение 191, 947 мг, 3,06 ммоль) и оксида серебра (1064 мг, 4,59 ммоль) в сухом ацетонитриле (20 мл) добавляли метилйодид (1,914 мл, 30,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение двух ночей. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и твердое вещество удаляли фильтрацией. Полученный раствор упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 50 г) с использованием градиента 0-25% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении. Раствор этого вещества (347 мг) в этаноле (10 мл) гидрировали с использованием H-cube (настройки: 20°C, 1 бар, скорость потока 1 мл/мин) и 10% Pd/C CatCart 30 в качестве катализатора. Реакционную смесь продували потоком азота и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (199 мг, 1,052 ммоль).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,81$  мин,  $MH^+ = 190$  без УФ-хромофора.

Промежуточное соединение 193. (3-Нитро-4-((оксетан-3-илметил)амино)фенил)метанол.

В круглодонную колбу загружали (4-фтор-3-нитрофенил)метанол (770 мг, 4,50 ммоль), оксетан-3-илметанамина гидрохлорид (753 мг, 6,09 ммоль), THF (10 мл) и DIPEA (2,3 мл, 13,17 ммоль). Добавляли обратный холодильник и суспензию нагревали до 62°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего добавляли DMF (2 мл). Смесь нагревали до 70°C в течение 4 суток. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и органическую фазу промывали водой, затем рассолом, после чего пропускали через гидрофобную фритту. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 25 г) с использованием градиента 0-100% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (584 мг, 2,451 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,61$  мин,  $MH^+ = 239$ .

Промежуточное соединение 194. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-(оксетан-3-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он.

В сосуд для микроволновой печи загружали 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для примера получения см. промежуточное соединение 1, 504 мг, 3,68 ммоль), гидросульфит натрия (1,5 г, 8,62 ммоль), воду (5,00 мл) и раствор (3-нитро-4-((оксетан-3-илметил)амино)фенил)метанола (для примера получения см. промежуточное соединение 193, 584 мг, 2,451 ммоль) в этаноле (10 мл). Сосуд закупоривали и суспензию облучали при 100°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой и смесью хлороформ/РА (3:1), слои смешивали и разделяли, после чего органический слой пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 25 г) с использованием градиента 0-100% EtOAc в

циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (178 мг, 0,547 ммоль) в виде бесцветного масла, которое отвердевало.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,40$  мин,  $MH^+ = 326$ .

Промежуточное соединение 195. 2-(5-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксетан-3-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К раствору 5-(5-(гидроксиметил)-1-(оксетан-3-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-она (для примера получения см. промежуточное соединение 194, 180 мг, 0,553 ммоль) в DCM (15 мл) порциями добавляли 45%-ную йодооксибензойную кислоту (стабилизированную бензойной кислотой и изофталевой кислотой) (379 мг, 0,609 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ночей. Реакционную смесь распределяли между 10%-ным изопропанолом в дихлорметане (100 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (3×100 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и продували потоком азота с получением указанного в заголовке соединения (152 мг, 0,470 ммоль) в виде бледно-желтой смолы.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,60$  мин,  $MH^+ = 324$ .

Промежуточное соединение 196. (S)-Циклопентил-2-амино-3-метоксипропаноат.

Гидрохлорид (S)-2-амино-3-метоксипропановой кислоты (3,3131 г, 21,30 ммоль) добавляли к циклопентанолу (30 мл) и суспензию доводили до  $-5^\circ\text{C}$  с помощью бани сухой лед/ацетон. После перемешивания при этой температуре в течение 10 мин по каплям добавляли тионилхлорид (3,57 мл, 49,0 ммоль). Суспензию оставляли перемешиваться и давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Добавляли горячий EtOAc с целью осуществить перекристаллизацию. Вещество не растворялось, поэтому суспензию отфильтровывали, промывали на фильтре и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (4,49 г, 0,24 ммоль) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 293 К):  $\delta$  1.51-1.76 (m, 6H), 1.76-1.92 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.75 (d,  $J=3,4$  Гц, 2H), 4.21 (t,  $J=3,4$  Гц, 1H), 5.17-5.21 (m, 1H), 8.64 (ушир.s., 3H).

Промежуточное соединение 197. 5-(1-Этил-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

К смеси 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для примера получения см. промежуточное соединение 2, 1 г, 6,62 ммоль) и гидросульфита натрия (3,46 г, 19,85 ммоль) добавляли раствор (4-(этиламино)-3-нитрофенил)метанола (для примера получения см. промежуточное соединение 70, 1,298 г, 6,62 ммоль) в этаноле (30 мл), затем добавляли воду (15 мл). Реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия (150 мл) и смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (3×150 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) на диоксиде кремния с использованием градиента 0-12% (2 М аммиак в метанол) в DCM. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г, 3,53 ммоль) в виде не совсем белой пены.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,64$  мин,  $MH^+ = 298$ .

Промежуточное соединение 198. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К раствору 5-(1-этил-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (для примера получения см. промежуточное соединение 197, 1,05 г, 3,53 ммоль) в DCM (50 мл) порциями добавляли 45%-ную йодооксибензойную кислоту (стабилизированную бензойной кислотой и изофталевой кислотой) (2,417 г, 3,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ночей. Реакционную смесь распределяли между 10%-ным изопропанолом в дихлорметане (250 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (3×200 мл). Органический слой сушили с использованием гидрофобной фритты и продували потоком азота с получением указанного в заголовке соединения (856 мг, 2,90 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,72$  мин,  $MH^+ = 296$ .

Промежуточное соединение 199. (4-((2-Метоксиэтил)амино)-3-нитрофенил)метанол.

В круглодонную колбу загружали (4-фтор-3-нитрофенил)метанол (3,2 г, 18,70 ммоль), 2-метоксиэтанамин (2,107 г, 28,0 ммоль), THF (30 мл) и DIPEA (9,80 мл, 56,1 ммоль). Колбу оснащали обратным холодильником, и суспензию нагревали до  $62^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали водой, после чего пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-80% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3,48 г, 15,38 ммоль) в виде оранжевого масла, которое отвердевало.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,70$  мин,  $MH^+ = 227$ .

Промежуточное соединение 200. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1H)-он.

В круглодонную колбу загружали 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для примера получения см. промежуточное соединение 1, 2,53 г, 18,46 ммоль), гидросульфит натрия (9,37 г, 53,8 ммоль), воду (25,00 мл) и раствор (4-((2-метоксиэтил)амино)-3-нитрофенил)метанола (для примера получения см. промежуточное соединение 199, 3,48 г, 15,38 ммоль) в этаноле (50 мл). Сосуд оснащали обратным холодильником и нагревали до 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и смесью хлороформ/ИРА (3:1), слои смешивали и разделяли, после чего органический слой пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 25 г) с использованием градиента 0-100% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3,58 г, 11,42 ммоль) в виде бесцветного масла, которое отвердевало.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,44$  мин,  $\text{MН}^+ = 314$ .

Промежуточное соединение 201. 1-(2-Метоксиэтил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К раствору 5-(5-(гидроксиметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1H)-она (для примера получения см. промежуточное соединение 200, 3,38 г, 10,79 ммоль) в DCM (150 мл) порциями добавляли 45%-ную йодоксибензойную кислоту (стабилизированную бензойной кислотой и изофталевой кислотой) (7,38 г, 11,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ночей. Реакционную смесь распределяли между DCM (200 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (200 мл). Водный слой содержал большое количество твердого вещества, поэтому его дополнительно экстрагировали 10%-ным изопропанолом в дихлорметане (2×200 мл). Органические слои объединяли, промывали водным раствором бикарбоната натрия (2×200 мл), сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 8,67 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,66$  мин,  $\text{MН}^+ = 312$ .

Промежуточное соединение 202. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

К смеси 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для примера получения см. промежуточное соединение 2, 1 г, 6,62 ммоль) и гидросульфита натрия (3,46 г, 19,85 ммоль) добавляли раствор (4-((2-метоксиэтил)амино)-3-нитрофенил)метанола (для примера получения см. промежуточное соединение 199, 1,497 г, 6,62 ммоль) в этаноле (30 мл), затем добавляли воду (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между насыщ. водн. Раствором гидрокарбоната натрия (150 мл) и раствором 3:1 хлороформ:изопропанол (3×150 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-12% (2 М аммиак в метаноле) в DCM. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 6,11 ммоль) в виде беловатой пены.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,62$  мин,  $\text{MН}^+ = 328$ .

Промежуточное соединение 203. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К раствору 5-(5-(гидроксиметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (для примера получения см. промежуточное соединение 202, 2,0 г, 6,11 ммоль) в DCM (50 мл) порциями добавляли 45%-ную йодоксибензойную кислоту (стабилизированную бензойной кислотой и изофталевой кислотой) (4,18 г, 6,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ночей. Реакционную смесь распределяли между 10%-ным изопропанолом в дихлорметане (200 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (3×200 мл). Органический слой сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (975 мг, 3,00 ммоль) в виде бледно-желтого/твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,71$  мин,  $\text{MН}^+ = 326$ .

Промежуточное соединение 204. (4-((2-(Диметиламино)этил)амино)-3-нитрофенил)метанол.

Смесь (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (2,5 г, 14,61 ммоль), N1,N1-диметилэтан-1,2-диамина (3,19 мл, 29,2 ммоль) и DIPEA (7,65 мл, 43,8 ммоль) в THF (20 мл) нагревали двумя равными порциями в микроволновых условиях (начальные настройки высокой абсорбции) при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном (3×150 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г). Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,32 г, 13,88 ммоль) в виде темно-оранжевой смолы.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,73$  мин,  $MH^+ = 240$ .

Промежуточное соединение 205. 5-(1-(2-(Диметиламино)этил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он.

К смеси 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для примера получения см. промежуточное соединение 1, 3,3 г, 24,06 ммоль) и гидросульфита натрия (7,20 г, 41,4 ммоль) добавляли раствор (4-((2-(диметиламино)этил)амино)-3-нитрофенил)метанола (для примера получения см. промежуточное соединение 204, 3,3 г, 13,79 ммоль) в этаноле (26 мл), затем добавляли воду (13 мл). Реакционную смесь нагревали двумя равными порциями в микроволновых условиях (начальные настройки высокой абсорбции) при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и дихлорметаном (2×100 мл), затем водный слой дополнительно экстрагировали с помощью смеси 3:1 хлороформ:изопропанол (3×100 мл). Органические слои объединяли и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в метанол/дихлорметан (и колонку сушили в вакуумной печи) и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-50% (2 М аммиак в метаноле) в DCM. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении. Образец сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (1,75 г, 5,36 ммоль).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,58$  мин,  $MH^+ = 327$ .

Промежуточное соединение 206. 1-(2-(Диметиламино)этил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К раствору 5-(1-(2-(диметиламино)этил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-она (для примера получения см. промежуточное соединение 205, 1,31 г, 4,01 ммоль) в DCM (50 мл) порциями добавляли 45%-ную йодоксибензойную кислоту (стабилизированную бензойной кислотой и изофталевой кислотой) (2,75 г, 4,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ночей. Затем добавляли 45%-ную йодоксибензойную кислоту (стабилизированную бензойной кислотой и изофталевой кислотой) (1,38 г, 2,21 ммоль), затем добавляли DMSO (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение последующих 7 ночей. Реакционную смесь распределяли между 10%-ным изопропанолом в дихлорметане (150 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (3×150 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и продували потоком азота с получением указанного в заголовке соединения (758 мг, 2,337 ммоль) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,66$  мин,  $MH^+ = 325$ .

Промежуточное соединение 207. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он.

(4-(Метиламино)-3-нитрофенил)метанол (для примера получения см. промежуточное соединение 1, 5,32 г, 29,2 ммоль), 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для примера получения см. промежуточное соединение 71, 4,00 г, 29,2 ммоль) и дитионит натрия (15,25 г, 88 ммоль) растворяли в этаноле (75 мл), воде (37,5 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 14 ч. После этого смесь разделяли путем добавления 200 мл насыщенного бикарбоната натрия и 200 мл этилацетата. Органическую фазу выделяли, и водную фазу дважды экстрагировали с помощью 200 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, растворитель удаляли. Остаток растирали с дитиловым эфиром и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (1,519 г, 5,64 ммоль) в виде бледно желтого-твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,39$  мин,  $MH^+ = 270$ .

Промежуточное соединение 208. 1-Метил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К раствору 5-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-она (для примера получения см. промежуточное соединение 207, 1,88 г, 6,98 ммоль) в DCM (50 мл) порциями добавляли 45%-ную йодоксибензойную кислоту (стабилизированную бензойной кислотой и изофталевой кислотой) (4,78 г, 7,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ночей. Добавляли DMSO (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение последующей 1 ночи. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном (100 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (3×100 мл). Органический слой сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (655 мг, 2,451 ммоль) в виде темно-коричневого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,61$  мин,  $MH^+ = 268$ .

Промежуточное соединение 209. (3-Нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)амино)фенил)-метанол.

Раствор (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метанамина (4,11 мл, 32,1 ммоль), (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (2200 мг, 12,86 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (11,23 мл, 64,3 ммоль) в THF (30 мл) дегазировали и нагревали в атмосфере азота при 60°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом (150 мл) и на-

сыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл). Выделяли органическую фракцию и водный слой дважды повторно экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органические фракции объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Остаток, растворенный в минимальном количестве дихлорметана, очищали посредством SPE (диоксид кремния, 2×100 г), элюировали с использованием градиента 0-70% EtOAc в циклогексане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2731 мг) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,82$  мин,  $\text{MH}^+ = 267$ .

Промежуточное соединение 210. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он.

Раствор (3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)амино)фенил)метанола (для примера получения см. промежуточное соединение 1, 2600 мг, 9,76 ммоль), 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для примера получения см. промежуточное соединение 209, 1339 мг, 9,76 ммоль) и дитионита натрия (5100 мг, 29,3 ммоль) в этаноле (30 мл) и воде (15 мл) дегазировали. Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем распределяли между смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (150 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл). Выделяли органическую фракцию и водный слой дважды повторно экстрагировали смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (2×150 мл). Органические фракции объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве 10%-ного метанола в этилацетате. Раствор загружали в две колонки SPE (100 г, диоксид кремния) и растворители, в которых продукт загружали в колонки, оставляли упариваться. Затем продукт элюировали с использованием градиента 0-30% EtOH в EtOAc. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1500 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,63$  мин,  $\text{MH}^+ = 354$ .

Промежуточное соединение 211. 2-(5-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

Суспензию 45%-ной 2-йодоксибензойной кислоты (стабилизированную бензойной и изонафталиновой кислотой) (6603 мг, 10,61 ммоль) и 5-(5-(гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-она (для примера получения см. промежуточное соединение 210, 1500 мг, 4,24 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток в атмосфере азота. Реакционную смесь распределяли между смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (75 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (75 мл). Органический слой отделяли и водную фракцию дважды повторно экстрагировали смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (2×75 мл). Органические фракции объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Вещество распределяли между смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (75 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (75 мл). Органический слой отделяли и водную фракцию дважды повторно экстрагировали смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (2×75 мл). Органические фракции объединяли, пропускали через гидрофобную фритту, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме в течение 7 суток с получением указанного в заголовке соединения (1487 мг) в виде светло-розового твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,70$  мин,  $\text{MH}^+ = 352$ .

Промежуточное соединение 212. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-5-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

Раствор 2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (для примера получения см. промежуточное соединение 211, 700 мг, 1,992 ммоль) в DMF (10 мл) обрабатывали карбонатом калия (551 мг, 3,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли йодметан (0,149 мл, 2,390 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (75 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (75 мл). Органический слой отделяли и водную фракцию дважды повторно экстрагировали смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (2×75 мл). Органические фракции объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смолу растворяли в минимальном количестве 10%-ного метанола в EtOAc и загружали в колонку SPE (50 г, диоксид кремния). Продукт элюировали с использованием градиента 0-30% EtOH в EtOAc. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (451 мг) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,73$  мин,  $\text{MH}^+ = 366$ .

Промежуточное соединение 213. (S)-(4-((1-Метоксипропан-2-ил)амино)-3-нитрофенил)метанол.

К раствору (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (2 г, 11,69 ммоль) в THF (10 мл) добавляли (S)-1-метоксипропан-2-амин (1,851 мл, 17,53 ммоль) и DIPEA (6,12 мл, 35,1 ммоль) и реакционную смесь

нагревали в микроволновых условиях (начальные настройки высокой абсорбции) при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном (3×150 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-25% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 5,83 ммоль) в виде оранжевой смолы.

LCMS (Система В):  $t_{RET} = 0,82$  мин,  $MH^+ = 241$ .

Промежуточное соединение 214. (S)-5-(5-(Гидроксиметил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

К смеси 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для примера получения см. промежуточное соединение 2, 0,881 г, 5,83 ммоль) и гидросульфита натрия (3,04 г, 17,48 ммоль) добавляли раствор (S)-(4-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-3-нитрофенил)метанола (для примера получения см. промежуточное соединение 213, 1,4 г, 5,83 ммоль) в этаноле (30 мл), затем добавляли воду (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия (150 мл) и этилацетатом (3×150 мл), затем обрабатывали смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (3×150 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-25% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, 1,699 ммоль) в виде не совсем белой пены.

LCMS (Система В):  $t_{RET} = 0,67$  мин,  $MH^+ = 342$ .

Промежуточное соединение 215. (S)-2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К раствору (S)-5-(5-(гидроксиметил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (для примера получения см. промежуточное соединение 214, 577 мг, 1,690 ммоль) в DCM (25 мл) порциями добавляли 45%-ную йодоксибензойную кислоту (стабилизированную бензойной кислотой и изофталевой кислотой) (1157 мг, 1,859 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ночей. Реакционную смесь распределяли между 10%-ным изопропанолом в дихлорметане (200 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (3×200 мл). Органический слой сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, 1,856 ммоль) в виде не совсем белой пены.

LCMS (Система В):  $t_{RET} = 0,76$  мин,  $MH^+ = 340$ .

Промежуточное соединение 216. (R)-4-((1-Метоксипропан-2-ил)амино)-3-нитрофенил)метанол.

К раствору (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (5 г, 29,2 ммоль) в THF (40 мл) добавляли (R)-1-метоксипропан-2-амина гидрохлорид (5,50 г, 43,8 ммоль) и DIPEA (22,96 мл, 131 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном (3×250 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 2×100 г) с использованием градиента 0-25% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 7,08 ммоль) в виде оранжевой смолы.

LCMS (Система В):  $t_{RET} = 0,81$  мин,  $MH^+ = 241$ .

Промежуточное соединение 217. (R)-5-(5-(Гидроксиметил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

К смеси 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для примера получения см. промежуточное соединение 2, 0,629 г, 4,16 ммоль) и гидросульфита натрия (2,174 г, 12,49 ммоль) добавляли раствор (R)-(4-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-3-нитрофенил)метанола (для примера получения см. промежуточное соединение 216, 1 г, 4,16 ммоль) в этаноле (30 мл), затем добавляли воду (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия (150 мл) и этилацетатом (3×150 мл), затем добавляли смесь 3:1 хлороформ:изопропанол (3×150 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-100% EtOAc в циклогексане, затем с использованием градиента 0-100% (25% EtOH в EtOAc) в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (393 мг, 1,151 ммоль) в виде не совсем белой пены.

LCMS (Система В):  $t_{RET} = 0,67$  мин,  $MH^+ = 342$ .

Промежуточное соединение 218. (R)-2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К раствору (R)-5-(5-(гидроксиметил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (для примера получения см. промежуточное соединение 217, 390 мг, 1,142 ммоль) в DCM (25 мл) порциями добавляли 45%-ную йодоксибензойную кислоту (стабилизированную бензойной кислотой и изофталевой кислотой) (782 мг, 1,257 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ночей. Реакционную смесь распределяли между смесью 3:1 хлороформ:IPA (200 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (3×200 мл). Органический слой сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец растворяли в смеси 3:1 хлороформ:IPA (200 мл) и промывали насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (3×200 мл). Органический слой сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (554 мг, 1,632 ммоль, 143%-ный выход) с приблизительно 70%-ной чистотой.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,76$  мин,  $MH^+ = 340$ .

Промежуточное соединение 219. (3-Нитро-4-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)фенил)метанол.

(Тetraгидрофуран-3-ил)метанамин (1,711 мл, 16,36 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли DIPEA (5,00 мл, 28,6 ммоль) и (4-фтор-3-нитрофенил)метанол (1400 мг, 8,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 2,5 ч в микроволновых условиях при 125°C. Реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли и водную фракцию дважды экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические фракции объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г), элюировали с использованием градиента 0-65% EtOAc в циклогексане. Наиболее чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1719 мг) в виде оранжевой смолы.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,78$  мин,  $MH^+ = 253$ .

Промежуточное соединение 220. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

(3-Нитро-4-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)фенил)метанол (для примера получения см. промежуточное соединение 219, 1719 мг, 6,81 ммоль) растворяли в этаноле (16,00 мл) и воде (8 мл) и добавляли 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для примера получения см. промежуточное соединение 2, 1145 мг, 6,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота до тех пор, пока она не достигала температуры реакции (80°C) и добавляли дитионит натрия (3559 мг, 20,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между 10% IPA/DCM (100 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Органический слой отделяли, водную фракцию экстрагировали 10% IPA/DCM (2×100 мл). Органические фракции объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM и очищали посредством SPE (100 г, диоксид кремния), элюировали с использованием градиента 0-25% EtOH в EtOAc. Подходящие фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1189 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,65$  мин,  $MH^+ = 354$ .

Промежуточное соединение 221. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (для примера получения см. промежуточное соединение 220, 1189 мг, 3,36 ммоль) растворяли в DCM (20 мл). Добавляли IBX (45 мас.%, стабилизированную бензойной и нафталиновой кислотами) (5234 мг, 8,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 суток. Реакционную смесь распределяли между смесью 10% IPA/DCM (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Органический слой отделяли и водную фракцию дважды экстрагировали смесью 10% IPA/DCM (2×50 мл). Органические фракции объединяли и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (75 мл). Органический слой отделяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в вакуумную печь в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения (1271 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,73$  мин,  $MH^+ = 352$ .

Промежуточное соединение 222. (4-((1,3-Диметоксипропан-2-ил)амино)-3-нитрофенил)метанол.

К раствору (4-фтор-3-нитрофенил)метанола (16 г, 93 ммоль) в THF (80 мл) добавляли 1,3-диметоксипропан-2-амин (10 г, 84 ммоль) и DIPEA (15 мл, 86 ммоль). Смесью разделяли на семь порций и нагревали в микроволновых условиях при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (3×500 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (750 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором (500 мл) и упаривали при пониженном давлении.

Образец загружали в дихлорметан и очищали SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-80% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, 44,4 ммоль).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,85$  мин,  $MH^+ = 271$ .

Менее чистые фракции объединяли и упаривали. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 100 г) с использованием градиента 0-50% EtOAc в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, 13,69 ммоль).

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,85$  мин,  $MH^+ = 271$ .

Промежуточное соединение 223. 5-(1-(1,3-Диметоксипропан-2-ил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

К раствору 4-((1,3-диметоксипропан-2-ил)амино)-3-нитрофенил)метанола (для примера получения см. промежуточное соединение 222, 12 г, 44,4 ммоль) в этаноле (160 мл) добавляли гидросульфит натрия (27,5 г, 133 ммоль) и 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для примера получения см. промежуточное соединение 2, 8,39 г, 55,5 ммоль), затем добавляли воду. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до приблизительно половины объема при пониженном давлении и полученную жидкость распределяли между смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (3×300 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (300 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. На этой стадии добавляли неочищенное вещество из аналогичной реакции (дополнительно 40% масштаба). Образец загружали в DCM и очищали посредством SPE (диоксид кремния, 3×340 г) с использованием градиента 0-100% (25% EtOH в EtOAc) в циклогексане. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7,5 г, 20,19 ммоль) в виде не совсем белой пены.

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,70$  мин,  $MH^+ = 372$ .

Промежуточное соединение 224. 1-(1,3-Диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К раствору 5-(1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (для примера получения см. промежуточное соединение 223, 7,5 г, 20,19 ммоль) в DCM (400 мл) добавляли 45%-ную йодоксибензойную кислоту (стабилизированную бензойной кислотой и изофталевой кислотой) (13,82 г, 22,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ночей. Медленно добавляли насыщ. водн. раствор бикарбоната натрия (400 мл) и смесь перемешивали до тех пор, пока пузырение не останавливалось. Органический слой удаляли и водный повторно экстрагировали смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (2×400 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7,3 г, 19,76 ммоль).

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,81$  мин,  $MH^+ = 370$ .

Промежуточное соединение 225. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 226) (600 мг, 1,633 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (693 мг, 1,633 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч. Затем добавляли перйодинан Десса-Мартина (291 мг, 0,544 ммоль) и смесь перемешивали в течение последующих 30 мин. Затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (25 мл) и смесь перемешивали в течение 25 мин, после чего оставляли стоять в течение ночи. К смеси добавляли дихлорметан (25 мл) и фазы разделяли. Затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл) и органические фазы объединяли. Затем органическую фазу промывали рассолом (2×30 мл) и органические фазы объединяли и сушили над гидрофобной фриттой. Затем растворители удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 1,505 ммоль, 92%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,87$  мин;  $MH^+ = 366$ .

Промежуточное соединение 226. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

(3-Нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)амино)фенил)метанол (для получения см. промежуточное соединение 227, 2,9 г, 10,89 ммоль), 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 2, 2,469 г, 16,34 ммоль) и дитионит натрия (5,69 г, 32,7 ммоль) добавляли в колбу наряду с этанолом (35 мл). Эту смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли воду (35 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 20 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Затем смесь распределяли между смесью 3:1 дихлорметан:изопропиловый спирт (100 мл) и водой (100 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали смесью 3:1 дихлорметан:изопропиловый спирт (2×100 мл) и органические фазы объединяли. Затем

органическую фазу сушили с использованием гидрофобной фритты и растворители удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,99 г, 5,42 ммоль, 49,7%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,77$  мин;  $M\text{H}^+ = 368$ .

Промежуточное соединение 227. (3-Нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)амино)фенил)-метанол.

(4-Фтор-3-нитрофенил)метанол (1,985 г, 11,60 ммоль) и (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанамин (4,44 мл, 34,7 ммоль) растворяли в THF (10 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (608 мл, 34,8 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Затем оранжевую смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл). Фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Затем органические фазы объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и растворители удаляли в вакууме. Это давало указанное в заголовке соединение в виде ярко-оранжевого твердого вещества. Излишне высокий выход, вероятно, является следствием ошибочного взвешивания исходного вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,92$  мин;  $M\text{H}^+ = 267$ .

Промежуточное соединение 228. 2-((2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)ацетальдегид.

Перйодинан Десса-Мартина (143 мг, 0,34 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 5-(1-этил-5-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (для получения см. промежуточное соединение 229, 100 мг, 0,31 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 4 ч. Порциями добавляли дополнительную порцию перйодинана Десса-Мартина (143 мг, 0,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 10%-ный раствор тиосульфата натрия (20 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили и упаривали. Оставшееся указанное в заголовке соединение (99 мг, 0,305 ммоль, 100%-ный выход) использовали на следующих стадиях без дальнейшей очистки. Предполагали 100%-ный выход.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,67$  мин;  $M+18^+ = 344$ .

Промежуточное соединение 229. 5-(1-Этил-5-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

Смесь 5-(1-этил-5-гидрокси-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (для получения см. промежуточное соединение 230, 600 мг, 2,12 ммоль), 2-бромэтанола (291 мг, 165 мкл, 2,33 ммоль) и карбоната калия (878 мг, 6,35 ммоль) в DMF (3 мл) нагревали при 80°C в течение 3 суток. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом (25 мл) и водой (15 мл). Органическую фазу отделяли, сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [0-10% этанол/этилацетат] с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 0,321 ммоль, 15,15%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,66$  мин;  $M\text{H}^+ = 328$ .

Промежуточное соединение 230. 5-(1-Этил-5-гидрокси-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

Дитионит натрия (2,72 г, 15,64 ммоль) добавляли к смеси 4-(этиламино)-3-нитрофенола (для получения см. промежуточное соединение 231, 950 мг, 5,21 ммоль) и 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для получения см. промежуточное соединение 2, 985 мг, 6,52 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и этанол упаривали. К остатку добавляли этилацетат (100 мл) и насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 4,24 ммоль, 81%-ный выход) в виде бесцветного твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,46$  мин;  $M\text{H}^+ = 284$ .

Промежуточное соединение 231. 4-(Этиламино)-3-нитрофенол и промежуточное соединение 232. 3-Нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенол.

Смесь 4-амино-3-нитрофенола (5,06 г, 32,9 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-4-карбальдегида (3,0 г, 26,3 ммоль) и уксусной кислоты (1,97 г, 1,88 мл, 32,9 ммоль) в дихлорметане (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (16,71 г, 79 ммоль) в течение 5 мин. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Осторожно добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) (выделялся газ) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [0-15% этанол/этилацетат] с получением 4-(этиламино)-3-нитрофенола (950 мг, 5,21 ммоль, 19,84%-ный выход), в виде оранжевого твердого вещества (неожиданный продукт восстановления ацетанилида образовывался путем реакции триацетоксиборгидрида с ис-

ходным веществом).

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,87$  мин;  $MH^+ = 183$ .

Плюс N31507-32-А3, 3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенол (450 мг, 1,784 ммоль, 6,79%-ный выход), в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,85$  мин;  $MH^+ = 253$ .

Промежуточное соединение 233. (R)-2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К (R)-5-(5-(гидроксиметил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-ону (для получения см. промежуточное соединение 234, 500 мг, 1,527 ммоль) и перйодинану Десса-Мартина (648 мг, 1,527 ммоль) добавляли дихлорметан (DCM) (20 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 20 ч; LCMS показывала, что оставалось исходное вещество, поэтому добавляли перйодинан Десса-Мартина (65 мг, 0,157 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч. К смеси добавляли насыщенный бикарбонат натрия (100 мл) и ее перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли дихлорметан (80 мл) и фазы разделяли. Затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Затем объединенные органические фазы промывали рассолом (100 мл), затем сушили с использованием гидрофобной фритты. Затем растворители удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, 1,414 ммоль, 93%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,65$  мин;  $MH^+ = 326$ .

Промежуточное соединение 234. (R)-5-(5-(Гидроксиметил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

(R)-2-((4-(Гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)пропан-1-ол (для получения см. промежуточное соединение 235, 1,902 г, 8,41 ммоль) и 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 2, 1,906 г, 12,61 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл) и воде (15 мл) и нагревали до 90°C в течение 15 мин. Затем добавляли дитионит натрия (4,39 г, 25,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 ч в атмосфере азота. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Затем смесь распределяли между смесью 2:1 дихлорметан:изопропанол (75 мл) и водой (70 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали смесью 2:1 дихлорметан:изопропанол (2×75 мл). Затем органические фазы сушили над гидрофобной фриттой, затем растворители удаляли в вакууме. Это давало желтое масло, которое растворяли в дихлорметане и загружали в колонку SNAP со 100 г диоксида кремния. Его элюировали с использованием градиента 0-30% этанол/этилацетат. Подходящие фракции объединяли и растворители удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,139 г, 3,48 ммоль, 41,4%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,58$  мин;  $MH^+ = 328$ .

Промежуточное соединение 235. (R)-2-((4-(Гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)пропан-1-ол.

(4-Фтор-3-нитрофенил)метанол (1,5 г, 8,77 ммоль) и (R)-2-аминопропан-1-ол (2,047 мл, 26,3 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (THF) (5 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,59 мл, 26,3 ммоль). Затем смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Затем оранжевую смесь распределяли между этилацетатом (80 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (80 мл) и фазы разделяли. Затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×80 мл) и органические фазы объединяли. Затем органическую фазу сушили с использованием гидрофобной фритты, затем растворители удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,904 г, 8,41 ммоль, 96%-ный выход) в виде оранжевого/красного твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,63$  мин;  $MH^+ = 227$ .

Промежуточное соединение 236. (S)-2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

(S)-5-(5-(гидроксиметил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 237, 808 мг, 2,468 ммоль) и перйодинан Десса-Мартина (1047 мг, 2,468 ммоль) растворяли в DCM (30 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли перйодинан Десса-Мартина (104,7 мг, 0,247 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение ночи, затем добавляли раствор гидроксида натрия (2 М, 5 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем к смеси добавляли дихлорметан (60 мл) и воду (60 мл) и фазы разделяли. Затем водную фазу три раза экстрагировали дихлорметаном (60 мл) и органические фазы объединяли. Затем объединенные органические фазы сушили с использованием гидрофобной фритты, затем растворители удаляли в вакууме. Это давало указанное в заголовке соединение (592 мг, 1,82 ммоль, 74%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,64$  мин;  $MH^+ = 326$ .

Промежуточное соединение 237. (S)-5-(5-(Гидроксиметил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

(S)-2-((4-(Гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)пропан-1-ол (для получения см. промежуточное соединение 238, 1,8 г, 7,96 ммоль), 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 2, 1,323 г, 8,75 ммоль) и дитионит натрия (4,16 г, 23,87 ммоль) растворя-

ли в этаноле (30 мл) и воде (15 мл) и смесь нагревали до 90°C в течение 20 ч. Затем смесь распределяли между смесью дихлорметан:изопропанол (2:1; 100 мл) и водой (100 мл) и фазы разделяли. Затем водную фазу дважды экстрагировали смесью дихлорметан:изопропанол (2:1; 100 мл) и органические фазы объединяли и сушили. Затем растворители удаляли в вакууме. Затем остаток растворяли в дихлорметане и загружали в колонку Biotage SNAP со 100 г диоксида кремния и элюировали с использованием градиента 0-25% этанол/этилацетат. Затем подходящие фракции объединяли и растворители удаляли в вакууме. Это давало указанное в заголовке соединение (808 мг, 2,468 ммоль, 31,0%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,40$  мин;  $M\text{H}^+ = 328$ .

Промежуточное соединение 238. (S)-2-((4-(Гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)пропан-1-ол.

4-Фтор-3-(нитрофенил)метанол (2 г, 11,69 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и DIPEA (6,12 мл, 35,1 ммоль) и добавляли (S)-2-аминопропан-1-ол (2,73 мл, 35,1 ммоль). Эту смесь нагревали до 120°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Затем оранжевую смесь распределяли между этилацетатом (80 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (80 мл). Затем фазы разделяли и затем водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (80 мл). Затем органические фазы объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты, затем растворители удаляли в вакууме. К маслу добавляли циклогексан и смесь оставляли стоять в течение 16 ч. Затем смесь перемешивали в течение 2,5 ч, затем растворитель декантировали. Затем смесь растворяли в смеси дихлорметан/метанол, затем растворители удаляли в вакууме. Это давало указанное в заголовке соединение (1,8 г, 7,96 ммоль, 68,1%-ный выход) в виде красно-оранжевого масла.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,63$  мин;  $M\text{H}^+ = 328$ .

Промежуточное соединение 239. 2-((2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)ацетальдегид.

Перйодинан Десса-Мартина (1,12 г, 2,64 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 5-(6-(2-гидроксиэтокси)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (для получения см. промежуточное соединение 240, 700 мг, 1,76 ммоль) в дихлорметане (25 мл). После полного добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли 10%-ный водн. раствор тиосульфата натрия (25 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (696 мг, 1,761 ммоль, 100%-ный выход) в виде светло-коричневого масла.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,57$  мин;  $M+18^+ = 414$ .

Промежуточное соединение 240. 5-(6-(2-Гидроксиэтокси)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

Смесь 5-(6-гидрокси-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (для получения см. промежуточное соединение 241, 2,0 г, 5,66 ммоль), 2-бромэтанола (778 мг, 442  $\mu\text{L}$ , 6,22 ммоль) и карбоната калия (2,346 г, 16,98 ммоль) в сухом DMF (15 мл) перемешивали при 110°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [5-25% этанол/этилацетат] с получением указанного в заголовке соединения (720 мг, 1,811 ммоль, 32,0%-ный выход) в виде бесцветного твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,63$  мин;  $M\text{H}^+ = 398$ .

Промежуточное соединение 241. 5-(6-гидрокси-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

Дитионит натрия (7,04 г, 40,4 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемой смеси 4-нитро-3-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенола (для получения см. промежуточное соединение 242, 3,4 г, 13,48 ммоль) и 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для получения см. промежуточное соединение 2, 2,45 г, 16,21 ммоль) в этаноле (50 мл) и воде (25 мл). После завершения добавления реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и этанол выпаривали. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [5-20% этанол/этилацетат] с получением указанного в заголовке соединения (3,77 г, 10,67 ммоль, 79%-ный выход) в виде бесцветного твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,61$  мин;  $M\text{H}^+ = 354$ .

Промежуточное соединение 242. 4-Нитро-3-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенол.

Смесь 3-фтор-4-нитрофенола (3,0 г, 19,1 ммоль), (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина (3,30 г, 28,6 ммоль) и диизопропилэтиламина (3,70 г, 5,0 мл, 28,6 ммоль) в диоксане (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и раство-

ритель выпаривали. Остаток хроматографировали [50-75% этилацетат/циклогексан] с получением указанного в заголовке соединения (3,42 г, 13,56 ммоль, 71,0%-ный выход) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,86$  мин;  $MH^+ = 253$ .

Промежуточное соединение 243. 5-(1-(2-Гидроксиэтил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 2, 1,726 г, 11,42 ммоль), 2-((4-(гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)этанол для получения см. промежуточное соединение 244, 2,203 г, 10,38 ммоль) и дитионит натрия (5,42 г, 31,1 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл) и воде (15 мл) и перемешивали при 90°C в течение 48 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем добавляли смесь 3:1 DCM/изопропанол (100 мл) и воду (100 мл). Фазы разделяли, затем водную фазу дважды экстрагировали смесью 3:1 DCM/изопропанол (100 мл). Органические фазы объединяли, затем сушили с использованием гидрофобной фритты, затем растворители удаляли в вакууме. Затем полученный желтый остаток загружали в колонку Biotage SNAP со 100 г диоксида кремния, затем элюировали с использованием градиента 0-25% этанол/этилацетат. Подходящие фракции объединяли и растворители удаляли в вакууме. Это давало указанное в заголовке соединение (975 мг, 3,11 ммоль, 30,0%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,57$  мин;  $MH^+ = 314$ .

Промежуточное соединение 244. 2-((4-(Гидроксиметил)-2-нитрофенил)амино)этанол.

(4-Фтор-3-нитрофенил)метанол (2 г, 11,69 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), затем добавляли 2-аминоэтанол (2,120 мл, 35,1 ммоль) и N,N-Диизопропилэтиламин (6,12 мл, 35,1 ммоль). Эту смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. LCMS анализ показывал присутствие исходного вещества и образец нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин. Затем смесь распределяли между этилацетатом (75 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (75 мл) и фазы разделяли. Затем водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (75 мл) и органические фазы объединяли и оставляли. Затем водную фазу экстрагировали смесью 1:1 изопропанол/дихлорметан (75 мл) и органическую фазу объединяли с предыдущими органическими фазами. Органические фазы сушили над гидрофобной фриттой и растворители удаляли в вакууме. Это давало указанное в заголовке соединение (2,203 г, 10,38 ммоль, 89%-ный выход) в виде оранжевого/красного твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,57$  мин;  $MH^+ = 213$ .

Промежуточное соединение 245. 2-(5-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К 5-(5-(гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 246, 1046 мг, 2,96 ммоль) и перйодинану Десса-Мартина (1255 мг, 2,96 ммоль) добавляли дихлорметан (20 мл) и смесь перемешивали в течение 20 ч. Анализ LCMS коричневой смеси показывал присутствие исходного вещества, поэтому добавляли дополнительное количество перйодинана Десса-Мартина (126 мг, 0,296 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч. К смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и дихлорметан (80 мл) и фазы разделяли. Затем органическую фазу дважды экстрагировали дихлорметаном (100 мл) и органические фазы объединяли. Затем органические фазы промывали рассолом (100 мл), затем сушили с использованием гидрофобной фритты. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1,2 г, 3,41 ммоль, 115%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества с некоторым свидетельством оставшихся остатков перйодинана Десса-Мартина. Не делали попыток очистки, так как продукт представлял собой промежуточное соединение. Соединение находилось в виде бледно-коричневого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,76$  мин;  $MH^+ = 352$ .

Промежуточное соединение 246. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он.

(3-Нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)амино)фенил)метанол (для получения см. промежуточное соединение 227, 2,7 г, 10,14 ммоль) и 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 1, 1,808 г, 13,18 ммоль) растворяли в этаноле (35 мл) и воде (35,0 мл) и нагревали до 90°C. Затем добавляли дитионит натрия (5,30 г, 30,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры затем распределяли между смесью 3:1 дихлорметан:изопропанол (160 мл) и бикарбонатом натрия (160 мл) и фазы разделяли. Затем органическую фазу дважды экстрагировали смесью 3:1 дихлорметан:изопропанол (160 мл). Затем органические фазы объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и растворители удаляли в вакууме. Это давало желтый остаток, который затвердевал после того, как его оставляли стоять на воздухе. Делали попытку растворить образец в смеси 25% этанол/этилацетат, однако твердое вещество было практически нерастворимым. Таким образом, смесь фильтровали под действием силы тяжести, и остаток промывали смесью 25% этанол/этилацетат. Твердое вещество сушили на воздухе, затем далее сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 1 ч с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г, 2,97 ммоль, 29,3%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,52$  мин;  $MH^+ = 354$ .

Промежуточное соединение 247. (S)-2-((2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)ацетальдегид.

Периодинан Десса-Мартина (320 мг, 0,75 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору (S)-5-(5-(2-гидроксиэтокси)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (для получения см. промежуточное соединение 248, 140 мг, 0,38 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 10%-ный раствор тиосульфата натрия (20 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл), сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (139 мг, 0,377 ммоль, 100%-ный выход) в виде бесцветной смолы. Расчетный количественный выход использовали на следующих стадиях без дальнейшей очистки.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,66$  мин;  $M+18^+ = 388$ .

Промежуточное соединение 248. (S)-5-(5-(2-Гидроксиэтокси)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

Смесь (S)-5-(5-гидрокси-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (для получения см. промежуточное соединение 249, 1,25 г, 3,82 ммоль), 2-бромэтанола (525 мг, 298 л, 4,2 ммоль) и карбоната калия (1,58 г, 11,45 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали при 130°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали. Остаток суспендировали в этилацетате (50 мл) и фильтровали через 'целит'. Растворитель выпаривали из фильтра. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле [10-25% этанол/этилацетат] с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 0,377 ммоль, 9,87%-ный выход) в виде желтой смолы.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,75$  мин;  $MH^+ = 372$ .

Промежуточное соединение 249. (S)-5-(5-Гидрокси-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он.

Раствор (S)-4-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-3-нитрофенола (для получения см. промежуточное соединение 250, 1,3 г, 5,75 ммоль) и 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для получения см. промежуточное соединение 2, N-Ме-пиридональдегид, 1,04 г, 6,90 ммоль) в этаноле (30 мл) и воде (15 мл) обрабатывали дитионитом натрия (3,00 г, 17,24 ммоль), который порциями добавляли в течение 5 мин. После завершения добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Этанол упаривали. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (25 мл). Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [5-20% этанол/этилацетат] с получением указанного в заголовке соединения (1,27 г, 3,88 ммоль, 67,5%-ный выход) в виде беловатого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,46$  мин;  $MH^+ = 328$ .

Промежуточное соединение 250. (S)-4-((1-Метоксипропан-2-ил)амино)-3-нитрофенол.

Смесь 4-фтор-3-нитрофенола (1,0 г, 6,37 ммоль), (S)-1-метоксипропан-2-амина (1,13 г, 1,35 мл, 12,73 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,65 г, 2,22 мл, 12,73 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в N-метил-2-пирролидоне (10 мл). Смесь нагревали в микроволновой печи при 180°C в течение 4 ч. Охлажденную реакционную смесь распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (2×25 мл), сушили и упаривали. Остаток хроматографировали [10-40% этилацетат/циклогексан] с получением указанного в заголовке соединения (1,31 г, 5,79 ммоль, 91%-ный выход) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,89$  мин;  $MH^+ = 227$ .

Промежуточное соединение 251. 2-(5-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (энантиомер 1, отдельный энантиомер неизвестной конфигурации).

Периодинан Десса-Мартина (625 мг, 1,47 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 5-(5-(гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1H)-она (энантиомер 1, для получения см. промежуточное соединение 252, 250 мг, 0,74 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 10%-ный раствор тиосульфата натрия (20 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл), сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (249 мг, 0,737 ммоль, 100%-ный выход) в виде бесцветной смолы. Расчетный количественный выход.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,67$  мин;  $MH^+ = 338$ .

Промежуточное соединение 252. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он (энантиомер 1) и промежуточное соединение 253. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он (энантиомер 2).

Хиральное разделение промежуточного соединения 254.

Аналитической способ.

Приблизительно 0,5 мг растворяли в смеси 50% EtOH/гептан (1 мл).

20 мкл инъецировали в колонку (40% EtOH/гептан,  $f=1,0$  мл/мин, длина волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

Колонка: 4,6 мм×25 см Chiralpak IA)

Препаративный способ.

Приблизительно 2,25 г растворяли в 12 мл EtOH + нагревали.

2 мл раствора инъецировали в колонку (40% EtOH/гептан,  $f=30$  мл/мин, длина волны 215 нм, 4. Ref 550,100, колонка 30 мм×25 см Chiralpak IA).

Промежуточное соединение 252 (энантиомер 1):  $R_t = 11,5$  мин. Больше 99% ээ посредством УФ.

Промежуточное соединение 253 (энантиомер 2):  $R_t = 16,5$  мин. Больше 99% ээ посредством УФ.

Промежуточное соединение 254. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-он.

Дитионит натрия (7,66 г, 44,0 ммоль) добавляли тремя отдельными порциями к суспензии (3-нитро-4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)фенил)метанола (для получения см. промежуточное соединение 219, 3,7 г, 14,67 ммоль) и 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (для получения см. промежуточное соединение 1, 2,51 г, 15,56 ммоль) в этаноле (60 мл) и воде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и этанол упаривали. Смесь распределяли между смесью DCM:iPrOH 3:1 (150 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали смесью DCM:iPrOH 3:1 (3×150 мл). Объединенные органические фазы пропускали через гидрофобную фритту и упаривали с получением бледно-желтого масла. Образец загружали в смесь 20% MeOH/DCM и очищали посредством хроматографии (Biotage SP4) на колонке SNAP со 100 г диоксида кремния с использованием градиента 10-20% MeOH/DCM. Подходящие фракции объединяли и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (2,37 г, 6,98 ммоль, 48%) в виде бледно-желтого масла.

LCMS (Система C):  $t_{RET} = 0,42$  мин;  $MH^+ = 340$ .

Промежуточное соединение 255. 2-(5-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (энантиомер 2).

Перйодинан Десса-Мартина (625 мг, 1,47 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 5-(5-(гидроксиметил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-она (энантиомер 2, для получения см. промежуточное соединение 253, 250 мг, 0,74 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 10%-ный раствор тиосульфата натрия (20 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (249 мг, 0,737 ммоль, 100%-ный выход) в виде бесцветной смолы. Расчетный количественный выход. Использовали без дальнейшей очистки на следующих стадиях.

LCMS (Система B):  $t_{RET} = 0,67$  мин;  $MH^+ = 338$ .

Промежуточное соединение 256. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-(2-метоксипропил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 257, 2,153 г, 6,31 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл), затем добавляли перйодинан Десса-Мартина (2,67 г, 6,31 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч. К смеси добавляли бикарбонат натрия (200 мл) и дихлорметан (200 мл). Эту смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем предпринимали попытку разделить фазы. Органическую фазу от разделения отставляли. Добавляли 2 М HCl (100 мл). Органическую фазу отделяли и сушили с использованием гидрофобной фритты и растворители удаляли в вакууме. Это давало коричневый остаток, неочищенное указанное в заголовке соединение. Чистота LC-MS ~45%.

LCMS (Система A):  $t_{RET} = 0,73$  мин;  $MH^+ = 340$ .

Промежуточное соединение 257. 5-(5-(Гидроксиметил)-1-(2-метоксипропил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

(4-((2-Метоксипропил)амино)-3-нитрофенил)метанол (для получения см. промежуточное соединение 258, 2,8152 г, 11,72 ммоль) и 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 2, 1,948 г, 12,89 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл) и воде (25 мл) и нагревали до 90°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Затем добавляли дитионит натрия (8,16 г, 46,9 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1,5 ч при 90°C. Затем смесь распределяли между на-

сыщенным бикарбонатом натрия (100 мл) и смесью 3:1 дихлорметан:изопропанол (100 мл) и фазы разделяли. Затем водную фазу дважды экстрагировали смесью 3:1 дихлорметан:изопропанол (100 мл), органические фазы объединяли, затем сушили над гидрофобной фриттой. Затем растворители удаляли в вакууме с получением желтого остатка. Остаток растворяли в дихлорметане, разделяли на две порции и загружали в две колонки Biotage SNAP со 100 г диоксида кремния. Каждую колонку элюировали с использованием градиента 0-25% этанол/этилацетат. Затем подходящие фракции объединяли и растворители удаляли в вакууме. Это давало указанное в заголовке соединения (2,1253 г, 6,23 ммоль, 53,1%-ный выход) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,48$  мин;  $MH^+ = 342$ .

Промежуточное соединение 258. 4-((2-Метоксипропиламино)-3-нитрофенил)метанол.

(4-Фтор-3-нитрофенил)метанол (2,72 г, 15,89 ммоль), 2-метоксипропан-1-амин гидрохлорид (2,99 г, 23,84 ммоль) и диизопропилэтиламин (13,88 мл, 79 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (10 мл) и разделяли на две равные части. Каждую часть помещали в 20 мл сосуд для микроволновой печи и нагревали до 120°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Исходное вещество все еще присутствовало, поэтому образец нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 120°C. Смеси объединяли и распределяли между этилацетатом (150 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл). Затем водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (150 мл), органические фазы объединяли и сушили с использованием гидрофобной фритты. Затем растворители удаляли в вакууме с получением красного масла. Масло растворяли в дихлорметане и загружали в две колонки Biotage SNAP со 100 г диоксида кремния. Каждую колонку элюировали с использованием градиента 10%-50% этилацетат/циклогексан. Подходящие фракции объединяли с получением указанного в заголовке соединения (2,8152 г, 11,72 ммоль, 73,7%-ный выход) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,82$  мин;  $MH^+ = 241$ .

Промежуточное соединение 259. 5-(5-Гидрокси-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

3-Нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенол (для получения см. промежуточное соединение 232, 3,68 г, 14,59 ммоль), 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 1, 2,205 г, 14,59 ммоль) и гидросульфит натрия (7,62 г, 43,8 ммоль) перемешивали в этаноле (64,8 мл) в атмосфере азота. Добавляли воду (32,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении до 1/3 ее объема. Остаток помещали в DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили над сепаратором фаз и концентрировали при пониженном давлении. Красное твердое вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле и элюировали с использованием градиента 0-25% EtOH в этилацетате. Фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,48 г).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,67$  мин;  $MH^+ = 354$ .

Промежуточное соединение 260. 5-(5-(2-Гидроксиэтокси)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

5-(5-Гидрокси-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 259, 0,75 г, 2,122 ммоль), 2-бромэтанол (0,318 г, 2,55 ммоль) и  $K_2CO_3$  (0,880 г, 6,37 ммоль) в сухом DMF (7,07 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере азота. Через 18 ч добавляли 2-бромэтанол (0,318 г, 2,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 7 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли воду и этилацетат и слои разделяли. Органический слой промывали водой, сушили через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии, элюируя смесью 5-25% этанола в этилацетате, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,18 г).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,70$  мин;  $MH^+ = 398$ .

Промежуточное соединение 261. 2-((2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)ацетальдегид.

5-(5-(2-Гидроксиэтокси)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 260, 0,18 г, 0,453 ммоль) растворяли в DCM (8 мл) в атмосфере азота. Добавляли перйодинан Десса-Мартина (0,288 г, 0,679 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь разбавляли DCM и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Органическую фазу объединяли и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили через сепаратор фаз и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Дальнейшие эксперименты осуществляли с неочищенным веществом.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,65$  мин;  $MH^+ = 396$ .

Промежуточное соединение 262. (2S,3R)-Изопропил-2-(2-(4-фтор-3-нитрофенил)ацетиламино)-3-гидроксипропаноат.

2-(4-Фтор-3-нитрофенил)уксусную кислоту (2 г, 10,04 ммоль), соль 4-метилбензолсульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата (для получения см. промежуточное соединение 31, 4,02 г, 12,05 ммоль), пиридин (2,437 мл, 30,1 ммоль) и ангидрид *n*-пропилфосфоновой кислоты, циклический тример (8,88 мл, 15,07 ммоль) в этилацетате (45 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли пиридин (2,437 мл, 30,1 ммоль) и реакционную смесь далее перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом и затем водой, сушили над сепаратором фаз и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-10% этанола в этилацетате. Фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (31%-ый выход).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,90$  мин,  $MH^+ = 343$ .

Следующее промежуточное соединение получали сходным образом с промежуточным соединением 262:

**Промежуточное соединение 263:** (2S,3R)-трет-бутил-2-(2-(4-фтор-3-нитрофенил)ацетиламино)-3-гидроксипропаноат (получен из доступных в продаже исходных веществ) Система В, 0,96 мин,  $MH^+ = 355$ .

Промежуточное соединение 264. (2S,3R)-Изопропил-3-гидрокси-2-(2-(3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)ацетиламино)пропаноат.

(2S,3R)-Изопропил-2-(2-(4-фтор-3-нитрофенил)ацетиламино)-3-гидроксипропаноат (для получения см. промежуточное соединение 262, 1,51 г, 4,41 ммоль), DIPEA (2,311 мл, 13,23 ммоль) и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин (0,762 г, 6,62 ммоль) в THF (40 мл) перемешивали в атмосфере азота при 60°C в течение ночи. Добавляли DIPEA (2,311 мл, 13,23 ммоль) и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин (0,2 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили над сепаратором фаз и концентрировали с получением оранжевого масла. Масло очищали посредством флэш-колоночной хроматографии, элюируя градиентом 25-100% этилацетата в циклогексане. Фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (58%-ый выход).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,95$  мин,  $MH^+ = 438$ .

Следующее промежуточное соединение получали сходным образом с промежуточным соединением 264:

**Промежуточное соединение 265:** (2S,3R)-трет-бутил-3-гидрокси-2-(2-(3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)ацетиламино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 263) Система В, 1,00 мин,  $MH^+ = 452$ .

Промежуточное соединение 266. 1,3-Диметил-5-(5-(оксиран-2-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2(1H)-он.

2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 116, 0,100 г, 0,274 ммоль), йодид триметилсульфония (0,057 г, 0,279 ммоль) и гидроксид калия (0,092 г, 1,642 ммоль) перемешивали в ацетонитриле (2,72 мл) и воде (0,014 мл) в атмосфере азота при 65°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали бикарбонатом натрия. Затем органические фазы сушили над сепаратором фаз и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (49%-ый выход).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,79$  мин,  $MH^+ = 389$ .

Промежуточное соединение 267. (R)-трет-Бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(((2S,3R)-3-гидрокси-1-изопропокси-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Триацетоксиборгидрид натрия (68 мг, 0,33 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (R)-трет-бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (для получения см. промежуточное соединение 126, 100 мг, 0,22 ммоль) и (2S,3R)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноат-4-метилбензолсульфонат (для получения см. промежуточное соединение 31, 86 мг, 0,26 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Затем добавляли (2S,3R)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноат-4-метилбензолсульфонат (86 мг, 0,26 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (68 мг, 0,33 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь сольбилизировали с помощью MeOH и загружали в 5 г картридж SCX. Картридж элюировали с использованием MeOH, затем добавляли 2 M метанольный аммиак. Основные фракции упаривали в вакууме до бесцветной смолы и очищали посредством MDAP (способ В). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (29 мг) в виде

белой пены.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,66$  мин,  $MH^+ = 610$ .

Промежуточное соединение 268. (R)-трет-Бутил-3-(((6-(((2S,3R)-1-(трет-бутокси)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Триацетоксиборгидрид натрия (46 мг, 0,22 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (R)-трет-бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (для получения см. промежуточное соединение 126, 50 мг, 0,11 ммоль) и (2S,3R)-трет-бутил-2-амино-3-гидроксибутаноата HCl (28 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли (2S,3R)-трет-бутил-2-амино-3-гидроксибутаноата гидрохлорид (28 мг, 0,13 ммоль), полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (46 мг, 0,22 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Суспензию солюбилизировали с использованием MeOH и загружали в 5 г картридж SCX. Картридж элюировали с использованием MeOH, затем добавляли 2 M метанольный аммиак. Основные фракции упаривали в вакууме до бесцветной смолы и очищали посредством MDAP (способ В). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20 мг) в виде белой пены.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,69$  мин,  $MH^+ = 624$ .

Промежуточное соединение 269. (S)-трет-Бутил-3-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(((S)-1-изопропокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

(S)-трет-Бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-формил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (для получения см. промежуточное соединение 128, 70 мг, 0,151 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) и добавляли (S)-изопропил-2-амино-3-метилбутаноат-4-метилбензолсульфонат (для получения см. промежуточное соединение 65, N31501-74-A2, 100 мг, 0,301 ммоль). Суспензию перемешивали в токе азота в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (63,9 мг, 0,301 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 23 ч. Добавляли (S)-изопропил-2-амино-3-метилбутаноата 4-метилбензолсульфонат (49,9 мг, 0,151 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (31,9 мг, 0,151 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и добавляли NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические фазы пропускали через гидрофобную фритту и упаривали с получением неочищенного продукта (124 мг) в виде желтого твердого вещества. Образец растворяли в MeOH 2 мл и очищали посредством MDAP (способ В). Растворитель высушивали с получением указанного в заголовке соединения (65 мг) в виде желто-оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 1,30$  мин,  $MH^+ = 608$ .

Промежуточное соединение 270. (S)-трет-Бутил-3-(((5-(((1-(циклопентилокси)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)амино)метил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат.

В сосуд для микроволновой печи загружали (S)-трет-бутил-3-(((4-(((1-(циклопентилокси)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)амино)метил)-2-нитрофенил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат (для получения см. промежуточное соединение 271, 355 мг, 0,684 ммоль), THF (12 мл), 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для получения см. промежуточное соединение 1, 94 мг, 0,684 ммоль) и раствор гидросульфита натрия (417 мг, 2,396 ммоль) в воде (3 мл). Сосуд закупоривали и смесь нагревали в микроволновой печи с использованием исходных нормальных настроек до 100°C в течение 5 ч. Органический растворитель удаляли в вакууме и заменяли этанолом (12 мл). Сосуд закупоривали и смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение общего времени 5 ч. Смесь разбавляли EtOAc и водой, слои смешивали и отделяли, после чего органические вещества пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Масло загружали в дихлорметан и очищали с помощью Biotage SP4 SNAP 25 г диоксида кремния с использованием градиента 0-100% этилацетат-циклогексан на 15 объемов колонки, затем добавляли 0-20% MeOH-DCM на 15 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,099 ммоль, 14,47%-ный выход) в виде желтого масла.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,88$  мин;  $MH^+ = 606$ .

Промежуточное соединение 271. (S)-трет-Бутил-3-(((4-(((1-(циклопентилокси)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)амино)метил)-2-нитрофенил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат.

В круглодонную колбу загружали (S)-циклопентил-2-((4-фтор-3-нитробензил)амино)-4-метилпентаноат (для получения см. промежуточное соединение 137, 230 мг, 0,653 ммоль), ацетонитрил (10 мл), карбонат калия (180 мг, 1,305 ммоль) и трет-бутил-3-(аминометил)азетидин-1-карбоксилат (146 мг, 0,783 ммоль). Добавляли обратный холодильник и смесь нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 1 недели. Смесь разбавляли водой и этилацетатом, слои смешивали и отделяли, после чего органическую фазу промывали рассолом. Органическую фазу пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Масло загружали в дихлорметан и очищали с

помощью Biotage SP4 SNAP 25 г диоксида кремния (Si) с использованием градиента 0-40% этилацетат-циклогексан на протяжении 15 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (355 мг, 0,684 ммоль, 105%-ный выход) в виде оранжевого масла.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 1,07$  мин;  $MH^+ = 519$ .

Промежуточное соединение 272. (S)-трет-Бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(((S)-1-изопропокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

(S)-трет-Бутил-3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-формил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (для примера получения см. промежуточное соединение 130, 500 мг, 1,076 ммоль) добавляли к раствору (S)-изопропил-2-амино-3-метилбутаноата, соли фенилметансульфоновой кислоты (для получения см. промежуточное соединение 65, 713 мг, 2,153 ммоль) в дихлорметане (DCM) (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (684 мг, 3,23 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Добавляли MeOH (10 мл) и полученный раствор загружали в 10 г картридж SCX. Картридж элюировали с использованием MeOH (50 мл), затем добавляли 2 М метанольный аммиак (50 мл). Основные фракции упаривали в вакууме до коричневой смолы. Смолу растворяли в DCM и очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью DCM:2 М метанольный аммиак (0-5%). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Общий выход реакции составлял 28%.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,75$  мин,  $MH^+ = 608$ .

Промежуточное соединение 273. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 90, 931 мг, 3,29 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (52 мл). К перемешиваемому раствору добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (2249 мг, 3,61 ммоль). Смесью перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем порциями добавляли 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3(1Н)-он (1394 мг, 3,29 ммоль). Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор распределяли между насыщенным бикарбонатом натрия (200 мл) и дихлорметаном (100 мл), фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Затем органические фазы объединяли и сушили с использованием гидрофобной фритты и растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли несколько мл дихлорметана, затем добавляли несколько мл 2 М NaOH и раствор перемешивали в течение 15 мин. Затем смесь распределяли между дихлорметаном (50 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и фазы разделяли, соблюдая осторожность, чтобы не позволить какому-либо количеству осажденного твердого вещества проникнуть в органическую фазу. Затем водную фазу дважды промывали дихлорметаном (2×50 мл) и органические фазы объединяли. Затем раствор сушили с использованием гидрофобной фритты и растворитель удаляли в вакууме с получением 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (438 мг, 1,557 ммоль, 47,4%-ный выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Осажденное твердое вещество отделяли путем фильтрации и сушили под вакуумом с получением дополнительной порции 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (200 мг, 0,710 ммоль, 21,6%-ный выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,66$  мин,  $MH^+ = 282$ .

Промежуточное соединение 274. 1-Этил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-изопропил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 91, 722 мг, 2,319 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (5 мл) и затем обрабатывали 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3(1Н)-оном (983 мг, 2,319 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч в атмосфере азота, затем добавляли 2 М NaOH (15 мл) и раствор перемешивали до тех пор, пока смесь не становилась прозрачной (15 мин). Затем смесь распределяли между дихлорметаном (150 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл) и фазы разделяли. Затем водный слой дважды экстрагировали насыщенным бикарбонатом натрия (2×150) и органические фазы объединяли. Затем органический слой сушили с использованием гидрофобной фритты и растворитель удаляли в вакууме. Затем остаток очищали посредством автоматизированной хроматографии с использованием следующего способа: 100%-ный этилацетат на протяжении 2 объемов колонки, 0-25%-ный этанол в этилацетате на 15 объемов колонки, затем 25%-ный этанол в этилацетате на 2 объемов колонки. Затем подходящие фракции объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (718,7 мг, 2,323 ммоль, 100%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,70$  мин,  $MH^+ = 310$ .

Промежуточное соединение 275. 2-(5-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

Раствор оксалилхлорида (0,124 мл, 1,411 ммоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  на бане ацетон/сухой лед. К этому раствору добавляли раствор DMSO (0,213 мл, 3,01 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. Добавляли суспензию 5-(5-(гидроксиметил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2(1Н)-она (400 мг, 1,086 ммоль, для получения см. промежуточное соединение 150) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Затем добавляли триэтиламин (1,059 мл, 7,60 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Ее перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл) и DCM (40 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM ( $3 \times 40$  мл) и затем 25%-ным метанолом в DCM ( $2 \times 40$  мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением бесцветной смолы. Образец загружали в дихлорметан и очищали с помощью Biotage SP4 SNAP 25 г диоксида кремния с использованием градиента 0-20% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 20 объемов колонки, после чего удерживали при смеси 20% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 5 объемов колонки. Чистые фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением бесцветной смолы. Менее чистые фракции, содержащие продукт, объединяли отдельно и растворитель удаляли при пониженном давлении. Этот неочищенный образец загружали в дихлорметан и повторно очищали с использованием Biotage SP4 SNAP 25 г диоксида кремния с использованием градиента 4-16% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 20 объемов колонки, после чего удерживали при 16% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении. Это объединяли с чистым образцом из более раннего опыта с получением неочищенного продукта 2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (137,8 мг, 0,376 ммоль, 34,6%-ный выход) в виде бледно желтого-твердого вещества. Образец загружали в дихлорметан/метанол и повторно очищали с помощью Biotage SP4 SNAP 25 г диоксида кремния с использованием градиента 10-25% метанол-хлороформ на 20 объемов, колонки, после чего удерживали при смеси 25% метанол-хлороформ на 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (53,6 мг, 0,146 ммоль, 13,47%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,65$  мин,  $\text{MH}^+ = 367$ .

Промежуточное соединение 276. (S)-Циклопентил-2-амино-3-гидроксипропаноат, соль 4-метилбензолсульфоновой кислоты.

К суспензии (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты (15 г, 143 ммоль) в циклогексане (150 мл) при комнатной температуре добавляли циклопентанол (98 г, 1142 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (32,0 г, 186 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением неочищенных продуктов в виде коричневого масла. Коричневое масло оставляли охлаждаться и полученные кристаллы фильтровали, промывали EtOAc (50 мл) с получением (S)-циклопентил-2-амино-3-гидроксипропаноата, соли 4-метилбензолсульфоновой кислоты (38 г, 110 ммоль, 77%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.28 (3H, ушир. s.), 7.47 (2H, d,  $J=8,1$  Гц), 7.11 (2H, d,  $J=7,8$  Гц), 5.55 (1H, ушир. s.), 5.19 (1H, t,  $J=5,7$  Гц), 3.81 (1H, dd,  $J=11,4, 3,8$  Гц), 3.73 (1H, dd,  $J=11,4, 2,8$  Гц), 2.29 (3H, s), 1.93-1.78 (2H, m), 1.67 (4H, d,  $J=5,6$  Гц), 1.63-1.50 (2H, m).

Промежуточное соединение 277. Соль 4-метилбензолсульфоновой кислоты (S)-циклопентил-2-аминопропаноата.

В круглодонную колбу загружали (S)-2-аминопропановую кислоту (20 г, 224 ммоль), циклогексан (101 мл), тозилловой кислоты моногидрат (55,5 г, 292 ммоль) и циклопентанол (166 мл, 1836 ммоль). Добавляли конденсатор Дина-Старка и смесь перемешивали при  $110^{\circ}\text{C}$  в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде коричневой жидкости. Неочищенный продукт растворяли в минимальном объеме горячего EtOAc (20 мл). Раствор оставляли охлаждаться и полученные кристаллы фильтровали, промывали небольшим количеством EtOAc ( $3 \times 10$  мл) и сушили в масляном вакууме с получением соли 4-метилбензолсульфоновой кислоты (S)-циклопентил-2-аминопропаноата (58 г, 174 ммоль, 78%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.23 (3H, ушир. s.), 7.47 (2H, d,  $J=8,1$  Гц), 7.12 (2H, d,  $J=7,8$  Гц), 5.18 (1H, t,  $J=5,9$  Гц), 4.05 (1H, q,  $J=6,7$  Гц), 2.29 (3H, s), 1.92-1.79 (2H, m), 1.72-1.53 (6H, m), 1.36 (3H, d,  $J=7,3$  Гц).

Промежуточное соединение 278. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

К 5-(1-(2-гидроксиэтил)-5-(гидроксиметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-ону (для получения см. промежуточное соединение 243, 975 мг, 3,11 ммоль) и перйодинану Десса-

Мартина (660 мг, 1,556 ммоль) добавляли дихлорметан (40 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем добавляли перйодинан Десса-Мартина (660 мг, 1,556 ммоль). Смесь перемешивали в течение последующих 18 ч. Добавляли перйодинан Десса-Мартина (66 мг, 0,156 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли перйодинан Десса-Мартина (66 мг, 0,156 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли перйодинан Десса-Мартина (75 мг, 0,38 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли 2 М водн. раствор гидроксида натрия (20 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин до тех пор, пока смесь не становилась прозрачной. Затем добавляли воду (20 мл) и дихлорметан (60 мл) и фазы разделяли. Затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2) и органические фазы объединяли и сушили с использованием гидрофобной фритты. Затем растворители удаляли в вакууме. Получали 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид в виде беловатого твердого вещества (675 мг, 2,168 ммоль, 69,7%-ный выход).

LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,53$  мин;  $\text{MH}^+ = 312$ .

Промежуточное соединение 279. (S)-(R)-1-Метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат.

Смесь (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановой кислоты (1,0 г, 4,60 ммоль), диизо-пропилэтиламина (1,19 г, 1,608 ммоль), гидрата 1-гидроксибензотриазола (HOBt) (846 мг, 5,52 ммоль), EDC (1,06 г, 5,53 ммоль) и (R)-1-метоксипропан-2-ола (1,037 г, 1,127 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (15 мл) и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Органическую фазу промывали 1 М хлористоводородной кислотой (15 мл), водой (15 мл) и рассолом (15 мл). Органическую фазу сушили и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,2 г, 90%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (m, 3H), 0.96 (m, 3H), 1.24 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.16 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.13 (m, 1H).

Промежуточное соединение 280. (S)-(R)-1-Метоксипропан-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата гидрохлорид.

(S)-(R)-1-Метоксипропан-2-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат (для получения см. промежуточное соединение 279, 1,15 г, 3,97 ммоль) растворяли в этилацетате (2 мл). Раствор обрабатывали 4 М хлоридом водорода в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы (425 мг, 47,4%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15 (m, 6H), 1.29 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H), 2.47 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 8.79 (m, 3H).

Промежуточное соединение 281. (S)-Циклопентил-2-аминопентаноата гидрохлорид.

(S)-2-Аминопентановую кислоту (2,5 г, 21,34 ммоль) добавляли к циклопентанолу (30 мл) и суспензию доводили до  $-5^\circ\text{C}$  с использованием бани сухой лед/ацетон. После перемешивания при этой температуре в течение 10 мин по каплям добавляли тионилхлорид (3,58 мл, 49,1 ммоль). Суспензию оставляли перемешиваться и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Затем ее перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт перекристаллизовывали из этилацетата, фильтровали, промывали и сушили с получением указанного в заголовке продукта (2,62 г, 86%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.89 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.67 (m, 8H), 1.86 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 8.49 (m, 3H).

Промежуточное соединение 282. (S)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат.

Смесь (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановой кислоты (2,5 г, 11,51 ммоль), диизо-пропилэтиламина (2,97 г, 4,02 ммоль), 1-гидроксибензотриазола гидрата (2,12 г, 13,84 ммоль), EDC (2,65 г, 13,81 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-ола (5,07 г, 3,91 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл). Органическую фазу промывали 1 М хлористоводородной кислотой (50 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (2,73 г, 9,50 ммоль, 83%-ный выход) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (d,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0.97 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H), 3.80 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3.83-3.97 (m, 3H), 5.04 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5.27-5.43 (m, 1H).

Промежуточное соединение 283. Гидрохлорид (S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-амино-3-метилбутаноата.

Раствор (S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноата (для примера получения см. промежуточное соединение 282, 2,73 г, 9,50 ммоль) в этилацетате (5 мл) обрабатывали 4 М хлоридом водорода в диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривали. Предпринятая попытка растирания с диэтиловым эфиром не давала твердого вещества. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,98 г, 8,85 ммоль, 93%-ный выход) в виде бесцветного масла. Образец затвердевал при стоянии при комнатной температуре в течение нескольких суток.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.95 (d,  $J=6,9$  Гц, 2H), 1.00 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 2H), 3.71-3.84 (m, 5H), 5.33-5.37 (m, 1H), 8.70 (ушир.s., 3H).

Промежуточное соединение 284. (S)-3-(1-(трет-Бутоксикарбонил)-1H-имидазол-4-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановая кислота.

Твердую (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(1H-имидазол-4-ил)пропановую кислоту (48,27 г, 189 ммоль) растворяли в растворе бикарбоната натрия (15,89 г, 189 ммоль) в воде (200 мл) и 1,4-диоксане (500 мл), добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (43,9 мл, 189 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и остаток распределяли между водой (500 мл) и эфиром (500 мл). Затем к водной фазе добавляли насыщенный  $\text{KHSO}_4$  для доведения pH до 4, экстрагировали этилацетатом (3×500 мл) и насыщенным рассолом (500 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40 г, 113 ммоль, 60%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38, 1.60 (2×s, всего 18H), 3.16, 3.25 (2×m, всего 2H), 4.48 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).

Промежуточное соединение 285. (S)-трет-Бутил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопентилокси)-3-оксопропил)-1H-имидазол-1-карбоксилат.

К раствору (S)-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-имидазол-4-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (для примера получения см. промежуточное соединение 284, 40 г, 1126 ммоль) и циклопентанола (97 г, 1126 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли DCC (232 г, 1126 ммоль) и DMAP (13,75 г, 113 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через делительную воронку, промывали дихлорметаном (DCM) (200 мл) и фильтрат собирали. Фильтрат промывали водой (200 мл), насыщенным рассолом (200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли в колонку с силикагелем и элюировали с использованием смеси гекс/ЭтОAc=4:1. Собранные фракции: указанное в заголовке соединение (36 г, 851 ммоль, 75,6%-ный выход) в виде коричневого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.59-1.71 (m, 11H), 1.8 (m, 6H), 3.05 (d, 2H), 4.52 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

Промежуточное соединение 286. (S)-Циклопентил-2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил)пропаноата дигидрохлорид.

К твердому (S)-трет-бутил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(циклопентилокси)-3-оксопропил)-1H-имидазол-1-карбоксилату (для примера получения см. промежуточное соединение 285, 36 г, 52,7 ммоль) добавляли 4 M хлористоводородную кислоту в этилацетате (400 мл, 1600 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Делали дополнительное добавление хлористоводородной кислоты в диоксане (400 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, полученное твердое вещество фильтровали через делительную воронку, промывали этилацетатом (25 мл) и в виде белого твердого вещества собирали указанное в заголовке соединение (14,3 г), которое, как принимали, являлось двойной солью HCl. Фильтрат упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (50 мл). Полученное твердое вещество фильтровали через делительную воронку, промывали этилацетатом (25 мл) и собирали указанное в заголовке соединение (7,7 г) в виде оранжевого твердого вещества, которое, как принимали, представляло собой бис-гидрохлоридную соль.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  1.61-1.78 (m, 6H), 1.95-1.95 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 5.30-5.33 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

Промежуточное соединение 287. Гидрохлорид (2R,3S)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата.

Ацетилхлорид (17,91 мл, 252 ммоль) по каплям добавляли к пропан-2-олу (120 мл, 1557 ммоль) при охлаждении на ледяной бане, затем смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После этого к реакционной смеси добавляли (2R,3S)-2-амино-3-гидроксипропановую кислоту (10 г, 84 ммоль) и затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток азеотропно отгоняли с толуолом (2×50 мл), затем растирали с эфиром (50 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения гидрохлорида (2R,3S)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата (8 г, 48,2%-ный выход) в виде белого полутвердого вещества.

LCMS (Система г):  $t_{\text{RET}} = 1,37$  мин;  $\text{MH}^+ = 162$ .

Промежуточное соединение 288. Гидрохлорид (2S,3S)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата.

Ацетилхлорид (4,48 мл, 63,0 ммоль) по каплям добавляли к iPrOH (30,0 мл, 389 ммоль) при охлаждении на ледяной бане, затем смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего добавляли (2S,3S)-2-амино-3-гидроксипропановую кислоту (2,5 г, 20,99 ммоль). Затем смесь нагрева-

ли до 80°C с получением вязкой белой суспензии, которая становилось прозрачной при дальнейшем нагревании до прозрачного бесцветного раствора. Его нагревали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, остаток азеотропно отгоняли с толуолом (20 мл), затем растирали с эфиром (20 мл) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения гидрохлорида (2S,3S)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата (2,69 г, 65%-ный выход) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>): δ 5.27-5.46 (m, 1H), 4.38-4.59 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 1.29-1.60 (m, 13H) (9H от целевого соединения плюс накладывающаяся примесь изопропанола).

Общая чистота составляет 66% согласно ЯМР.

Промежуточное соединение 289. (2R,3R)-Изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата гидрохлорид.

Ацетилхлорид (448 мкл, 6,30 ммоль) по каплям добавляли к iPrOH (2999 мкл, 38,9 ммоль) при охлаждении на ледяной бане, затем смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего добавляли (2R,3R)-2-амино-3-гидроксипропановую кислоту (250 мг, 2,099 ммоль). Затем смесь нагревали до 80°C с получением вязкой белой суспензии, которая становилась прозрачной при дальнейшем нагревании до прозрачного бесцветного раствора. Его нагревали в течение выходных. Реакционную смесь охлаждали и упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества, остаток азеотропно отгоняли с толуолом (20 мл), затем растирали с эфиром (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (2R,3R)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата гидрохлорида (169,9 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8.35 (ушир. s., 3H), 5.18 (td, J=6,24, 12,47 Гц, 1H), 4.48-4.65 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 1.38 (d, J=6,60 Гц, 3H), 1.33 (d, J=6,36 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 290. Гидрохлорид изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата.

Ацетилхлорид (35,8 мл, 504 ммоль) по каплям добавляли к пропан-2-олу (240 мл, 3115 ммоль) при охлаждении на ледяной бане, затем смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После этого к реакционной смеси добавляли 2-амино-3-гидроксипропановую кислоту (20 г, 168 ммоль) и затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток азеотропно отгоняли с толуолом (2×100 мл), затем растирали с эфиром (100 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения гидрохлорида изопрпропил-2-амино-3-гидроксипропаноата (24 г, 121 ммоль, 72,3%-ный выход) в виде белого полутвердого вещества.

LCMS (Система Г): t<sub>RET</sub> = 1,39 мин; МН<sup>+</sup> = 162.

Промежуточное соединение 291. 5-(1-(1,3-Диметоксипропан-2-ил)-5-(оксиран-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

1-(1,3-Диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (для примера получения см. промежуточное соединение 224, 2,0 г, 5,41 ммоль), триметилсульфония йодид (1,127 г, 5,52 ммоль) и гидроксид калия (1,823 г, 32,5 ммоль) в смеси ацетонитрил (20 мл)/вода (0,5 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), объединенный органический слой промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта 5-(1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-5-(оксиран-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (2,0 г, выход 92%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

LCMS (Система Н): t<sub>RET</sub> = 4,31 мин; МН<sup>+</sup> = 384.

Промежуточное соединение 292. 1,3-Диметил-5-(5-(оксиран-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2(1Н)-он.

К раствору 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (для получения см. промежуточное соединение 116, 1 г, 2,62 ммоль), триметилсульфония йодида (0,536 г, 2,62 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) и воде (0,075 мл), перемешиваемому в атмосфере азота при комнатной температуре, одной порцией добавляли чистый гидроксид калия (0,884 г, 15,75 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и реакционную смесь пропускали через гидрофобную фритту и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой отделяли и повторно экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и раствором рассола (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения 1,3-диметил-5-(5-(оксиран-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2(1Н)-она (900 мг, 62,3%-ный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

LCMS (Система H):  $t_{\text{RET}} = 3,28$  мин;  $\text{MH}^+ = 380$ .

Промежуточное соединение 77. (3-Нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)-метанол.

Раствор (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина (5,23 мл, 40,9 ммоль), (4-фтор-3-нитрофенил)-метанола (3,5 г, 20,45 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (17,86 мл, 102 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (10 мл) дегазировали и нагревали в атмосфере азота при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (150 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органический слой отделяли и водную фракцию дважды повторно экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органические фракции объединяли, пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве этилацетата и загружали в колонку с силикагелем (100 г, SPE). Продукт элюировали с использованием градиента 0-60% этилацетата в циклогексане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4957 мг, 91%-ный выход) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (Система B):  $t_{\text{RET}} = 0,79$  мин;  $\text{MH}^+ = 267$ .

Промежуточное соединение 96 5-(5-(гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он.

К раствору (3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)метанола (для примера получения см. промежуточное соединение 77, 2,05 г, 7,70 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для примера получения см. промежуточное соединение 2, 1,455 г, 7,70 ммоль) и гидросульфит натрия (4,76 г, 23,09 ммоль), затем добавляли воду. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 суток. Реакционную смесь концентрировали до приблизительно половины объема при пониженном давлении и полученную жидкость распределяли между смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (3×150 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Образец загружали в дихлорметан и очищали с помощью Biotage SP4 SNAP 100 г диоксида кремния с использованием градиента 0-25% циклогексан-(25% этанол в этилацетате) на 10 объемов колонки, после чего удерживали при смеси 25% циклогексан-(25% этанол в этилацетате) на 5 объемов колонки, затем элюировали градиентом 0-100% циклогексан-(25% этанол в этилацетате) на 10 объемов колонки, затем добавляли 25%-ный этанол в этилацетате на 10 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением требуемого продукта 5-(5-(гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (1,22 г, 3,32 ммоль, 43,1%-ный выход) в виде беловатой пены.

LCMS (Система B):  $t_{\text{RET}} = 0,63$  мин;  $\text{MH}^+ = 368$ .

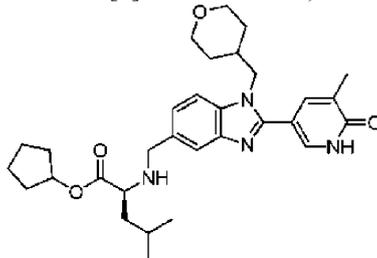
Промежуточное соединение 116. 2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (для примера получения см. промежуточное соединение 96, 7 г, 19,05 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (200 мл) и добавляли диоксид марганца (6,62 г, 76 ммоль), смесь нагревали при температуре флегмообразования в течение 2 ч, после чего смесь фильтровали и твердое вещество промывали DCM. Фильтрат упаривали в вакууме с получением 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (6,6 г, 18,06 ммоль, 95%-ный выход) в виде бледно-желтой пены.

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,75$  мин;  $\text{MH}^+ = 366$ .

#### Примеры получения

Пример 1. (S)-Циклопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат

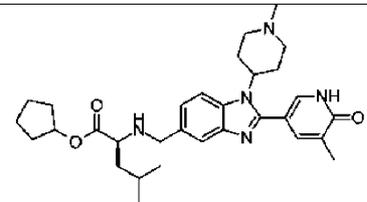
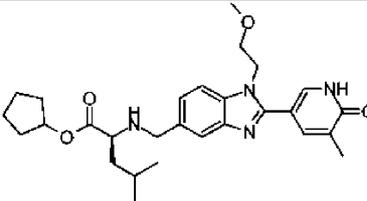
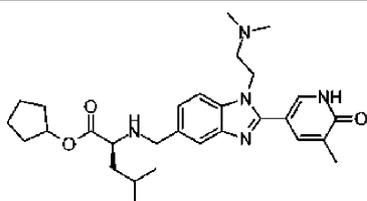
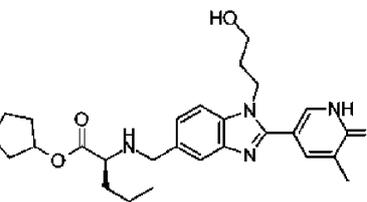
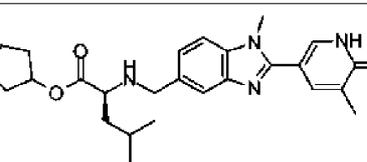
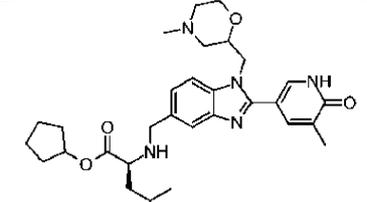


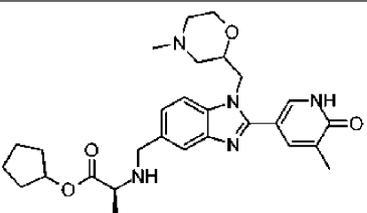
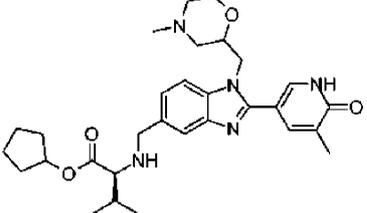
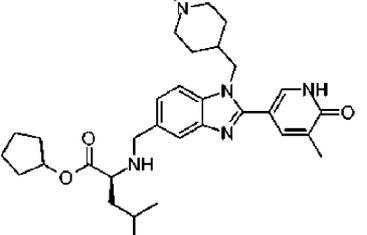
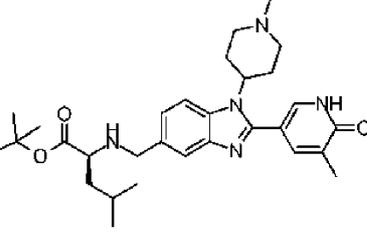
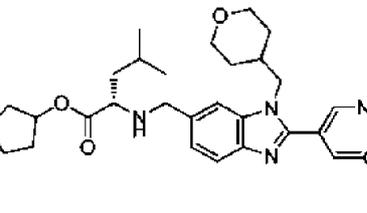
В круглодонную колбу загружали 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для примера получения см. промежуточное соединение 1, 203 мг, 1,482 ммоль), гидросульфит натрия (821 мг, 4,72 ммоль), воду (10 мл) и раствор (S)-циклопентил-4-метил-2-(((3-нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)бензил)амино)пентаноата (для примера получения см. промежуточное соединение 182, 603 мг, 1,347 ммоль) в этаноле (20 мл). Добавляли обратный холодильник и суспензию нагревали с обратным холодильником при 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и EtOAc, слои смешивали и

разделяли, после чего органический слой пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Образец загружали в дихлорметан и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-100% этилацетат-циклогексан на 15 объемов колонки, затем градиента 0-10% 2 М аммиак в метаноле-дихлорметан на 15 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (140 мг) в виде бесцветного масла, которое отвердевало в высоком вакууме.

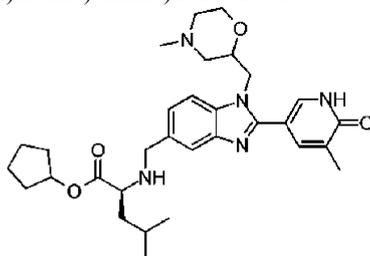
LCMS (Система А):  $t_{\text{RET}} = 0,78$  мин;  $\text{MH}^+ = 535$ .

Следующие примеры получали аналогичным образом примеру 1. (В таблицах детали использованной системы LCMS, время удержания ( $t_{\text{RET}}$ ),  $\text{MH}^+$ , выход реакции и % выхода предоставлены для каждого примера).

<p><b>Пример 2:</b> (S)-циклопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из Промежуточного соединения 181) Система В, 1,10 мин, <math>\text{MH}^+ = 534</math>, Выход: 38 мг, 12%</p>	
<p><b>Пример 3:</b> (S)-циклопентил-2-(((1-(2-метоксиэтил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат (получен из Промежуточного соединения 184) Система А, 0,82 мин, <math>\text{MH}^+ = 495</math>, Выход: 206 мг, 48%</p>	
<p><b>Пример 4:</b> (S)-циклопентил-2-(((1-(2-(диметиламино)этил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат (получен из Промежуточного соединения 185) Система А, 0,69 мин, <math>\text{MH}^+ = 508</math>, Выход: 240 мг, 37%</p>	
<p><b>Пример 5:</b> (S)-циклопентил-2-(((1-(3-гидроксипропил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат (получен из Промежуточного соединения 186) Система А, 0,75 мин, <math>\text{MH}^+ = 495</math>, Выход: 120 мг, 22%</p>	
<p><b>Пример 6:</b> (S)-циклопентил-4-метил-2-(((1-метил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из: Промежуточное соединение 187) Система А, 0,73 мин, <math>\text{MH}^+ = 451</math>, Выход: 35 мг, 33%</p>	
<p><b>Пример 7:</b> (2S)-циклопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из Промежуточного соединения 143) Система А, 0,65 мин, <math>\text{MH}^+ = 550</math>, Выход: 290 мг, 35%</p>	

<p><b>Пример 8:</b> (2S)-циклопентил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 145) Система В, 0,89 мин, МН<sup>+</sup> = 508, Выход: 119 мг, 15%</p>	
<p><b>Пример 9:</b> (2S)-циклопентил-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 147) Система В, 1,06 мин, МН<sup>+</sup> = 536, Выход: 348 мг, 38%</p>	
<p><b>Пример 10:</b> (S)-циклопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пентаноат (получен из Промежуточного соединения 149) Система В, 1,14 мин, МН<sup>+</sup> = 548, Выход: 237 мг, 34%</p>	
<p><b>Пример 11:</b> (S)-мет-бутил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)пентаноат (получен из Промежуточного соединения 189) Система В, 1,07 мин, МН<sup>+</sup> = 522, Выход: 36 мг, 25%</p>	
<p><b>Пример 12:</b> (S)-циклопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пентаноат (получен из Промежуточного соединения 190) Система В, 1,14 мин, МН<sup>+</sup> = 535, Выход: 74 мг, 25%</p>	

Примеры 7а и 7b. (S)-Циклопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат и (S)-циклопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат



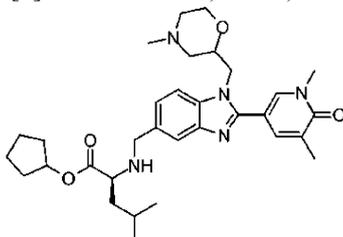
Пример 7 (95 мг) растворяли в этаноле (2 мл) и очищали посредством хиральной хроматографии (стационарная фаза: Chiralpak AD-H частицы 5 мкм, подвижная фаза: гептан/этанол) (N20771-72). Объединенные фракции, содержащие чистый изомер 1, концентрировали в вакууме и твердый остаток переносили во взвешенную колбу с использованием смеси метанола и дихлорметана, которую удаляли в вакууме. Вещество сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 4 ч и при температуре окружающей среды в течение 24 ч с получением чистого изомера 1 (пример 7а) в виде бесцветного твердого вещества (39,8 мг). HPLC-UV: RT 16,73 мин, примерно. 99,7% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 280 нм.

LCMS (Система В):  $t_{RET} = 1,11$  мин,  $MH^+ = 550$ .

Объединенные фракции, содержащие чистый изомер 2, концентрировали в вакууме и твердый остаток переносили во взвешенную колбу с использованием смеси метанола и дихлорметана, которую удаляли в вакууме. Вещество сушили в вакуумной печи при 45°C в течение 4 ч и при температуре окружающей среды в течение 24 ч с получением чистого изомера 2 (пример 7b) бензимидазола в виде бесцветного твердого вещества (41,2 мг). HPLC-UV: RT 21,09 мин, примерно. 99,4% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 280 нм.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 1,12$  мин,  $MH^+ = 550$ .

Пример 13. (2S)-Циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат

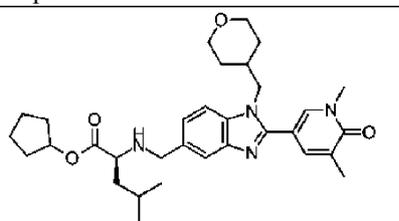


1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (для примера получения см. промежуточное соединение 2, 196 мг, 1,297 ммоль) и дитионит натрия (677 мг, 3,89 ммоль) добавляли к раствору (2S)-циклопентил-4-метил-2-(((4-(((4-метилморфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитробензил)амино)пентаноата (для получения см. промежуточное соединение 143, 600 мг, 1,297 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) и реакционную смесь нагревали с помощью микроволнового облучения до 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (40 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (3×40 мл) и объединенные органические слои сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный образец очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 0-10% дихлорметан-2 М аммиак в метаноле на 10 объемов колонки, затем с использованием 10% дихлорметан-2 М аммиак на 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении. Этот неочищенный образец дважды очищали посредством MDAР (способ В) Подходящие фракции объединяли и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (202 мг) в виде беловатого твердого вещества.

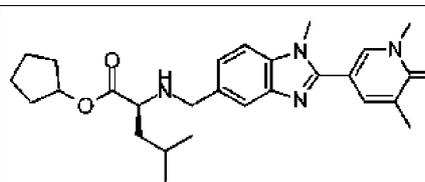
LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 1,16$  мин;  $MH^+ = 564$ .

Следующие примеры получали сходным образом с примером 13:

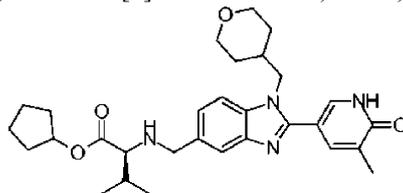
**Пример 14:** (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат (получен из Промежуточного соединения 182) Система А, 0,85 мин,  $MH^+ = 548$ , Выход 140 мг, 27%



**Пример 15:** (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат (получен из Промежуточного соединения 187) Система А, 0,77 мин,  $MH^+ = 465$ , Выход 33 мг, 30%



Пример 16. (S)-Циклопентил-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат

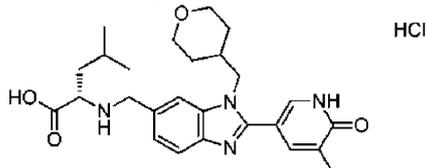


Суспензию 2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (200 мг, 0,569 ммоль, Промежуточное соединение 151) и 4-метилбензолсульфоната (S)-циклопентил-2-амино-3-метилбутаноата (407 мг, 1,138 ммоль, Промежуточное соединение 24) в DCM (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре. Через 15 мин достигали частичного растворения и к этой смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (241 мг, 1,138 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре

в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (30 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (3×30 мл) и органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Неочищенный образец растворяли в DMSO (3×1 мл) и очищали посредством MDAP (способ B). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (196,1 мг, 0,377 ммоль, 66,2%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система B):  $t_{RET} = 1,11$  мин,  $MH^+ = 521$ .

Пример 17. Гидрохлорид (S)-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)пентановой кислоты

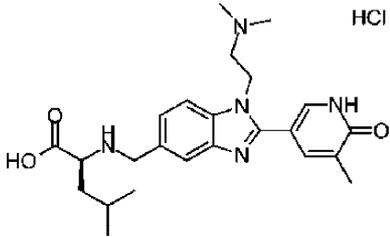
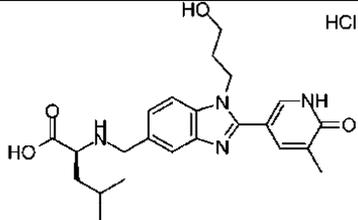
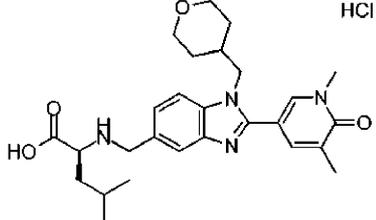
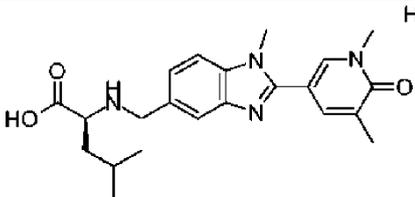
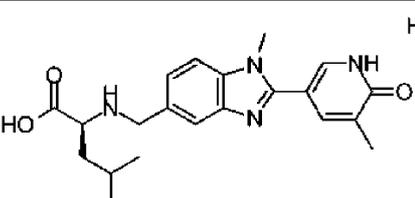
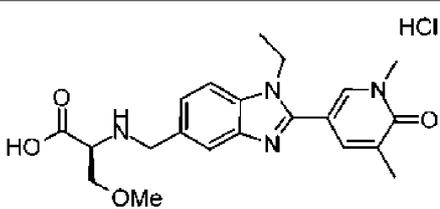


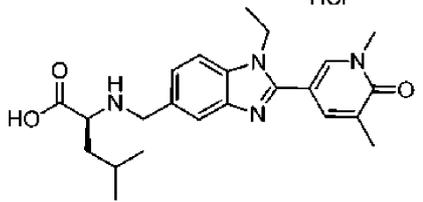
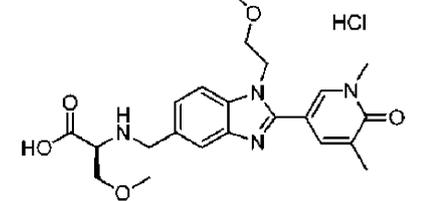
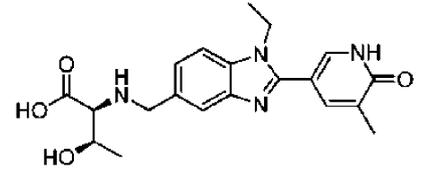
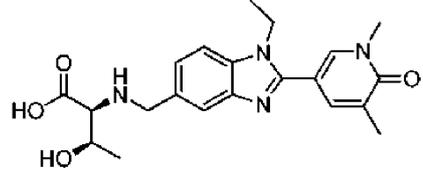
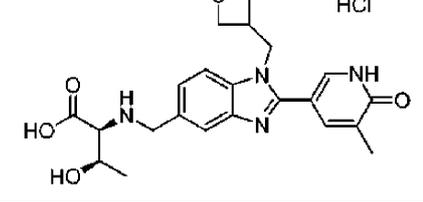
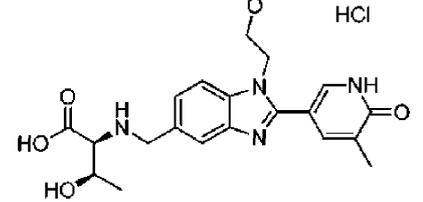
К раствору (S)-циклопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)пентаноата (для получения см. пример 12, 35 мг, 0,065 ммоль) в метаноле (2 мл) и THF (2 мл) добавляли 1 М водный гидроксид лития (0,196 мл, 0,196 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь продували потоком азота. Образец растворяли в 2 М водной хлористоводородной кислоте (0,1 мл) и метаноле (0,9 мл) и очищали посредством MDAP (способ B). Растворитель продували потоком азота с получением белой смолы. Образец суспендировали в тетрагидрофуране (1 мл) и добавляли 2 М водную хлористоводородную кислоту (0,5 мл) с получением прозрачного раствора. Смесь продували потоком азота с получением указанного в заголовке соединения (22 мг) в виде беловатого твердого вещества.

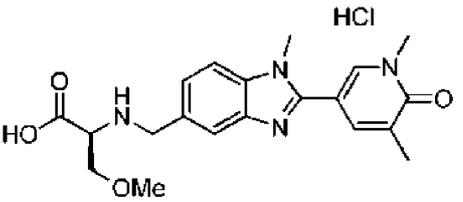
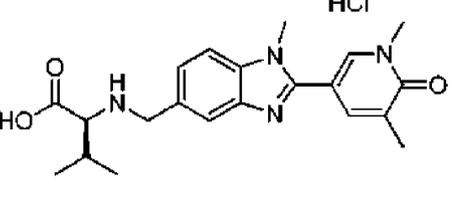
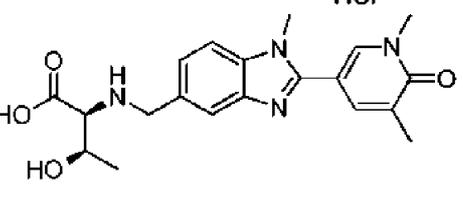
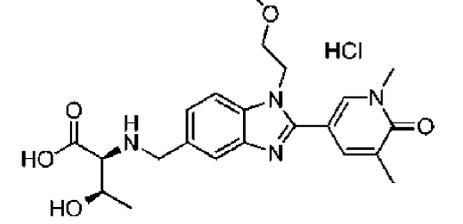
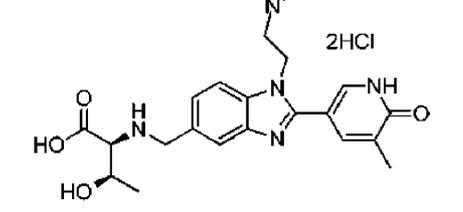
LCMS (Система B):  $t_{RET} = 0,55$  мин;  $MH^+ = 467$ .

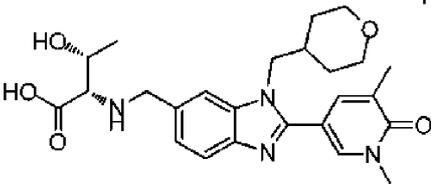
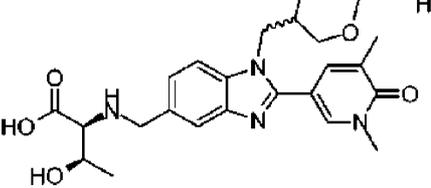
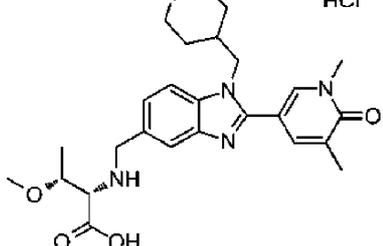
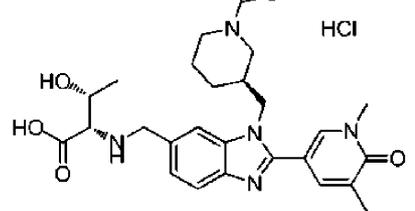
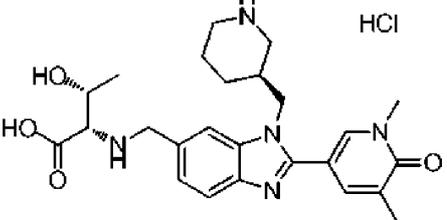
Следующие примеры получали сходным образом с примером 17:

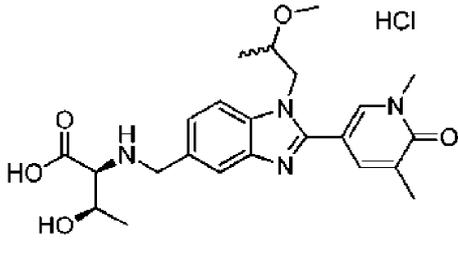
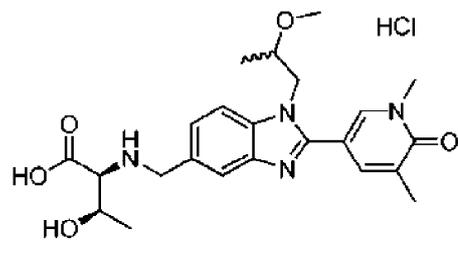
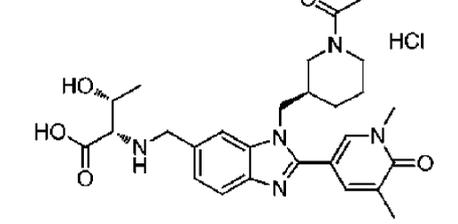
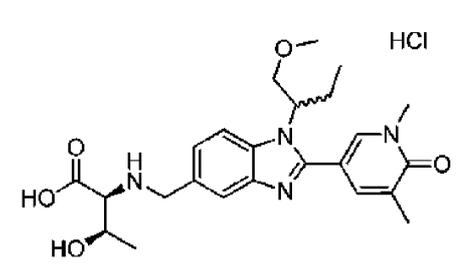
<p><b>Пример 18:</b> гидрохлорид (S)-2-(((1-этил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентановой кислоты (получен из: Пример 151) Система B, 0,58 мин, <math>MH^+ = 397</math>, Выход 88 мг, 23%</p>	
<p><b>Пример 19:</b> гидрохлорид (S)-2-(((1-(2-метоксиэтил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентановой кислоты (получен из: Пример 3) Система A, 0,48 мин, <math>MH^+ = 427</math>, Выход: 29 мг, 89%</p>	

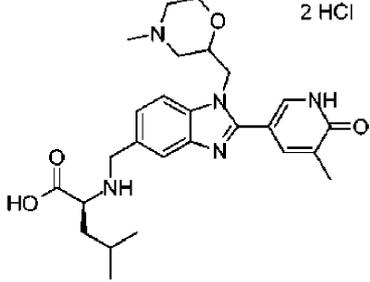
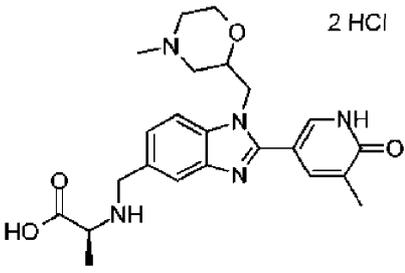
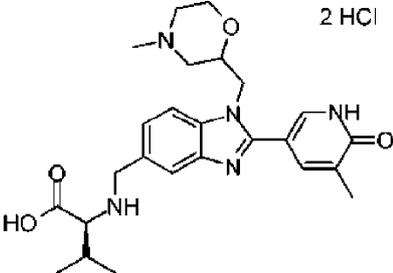
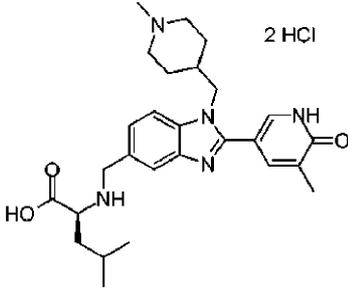
<p><b>Пример 20:</b> гидрохлорид (S)-2-(((1-(2-(диметиламино)этил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентановой кислоты (получен из: Пример 4) Система А, 0,38 мин, <math>MH^+ = 440</math>, Выход: 35 мг, 107%, (гигроскопичный продукт)</p>	
<p><b>Пример 21:</b> гидрохлорид (S)-2-(((1-(3-гидроксипропил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентановой кислоты (получен из: Пример 5) Система А, 0,42 мин, <math>MH^+ = 427</math>, Выход: 28 мг, 100%</p>	
<p><b>Пример 22:</b> (S)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентановой кислота (получена из: Пример 14) Система А, 0,52 мин, <math>MH^+ = 481</math>, Выход: 19 мг, 67%</p>	
<p><b>Пример 23:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентановой кислоты (получен из: Пример 15) Система А, 0,45 мин, <math>MH^+ = 397</math>, Выход: 8,7 мг, 93%</p>	
<p><b>Пример 24:</b> гидрохлорид (S)-4-метил-2-(((1-метил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-пентановой кислоты (получен из: Пример 6) Система А, 0,42 мин, <math>MH^+ = 383</math>, Выход: 4,6 мг, 50%</p>	
<p><b>Пример 25:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропановой кислоты (получен из: Пример 195) Система А, 0,43 мин, <math>MH^+ = 399</math>, Выход: 12 мг, 31%</p>	

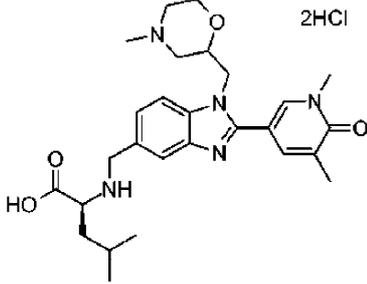
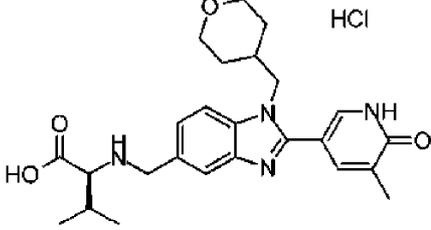
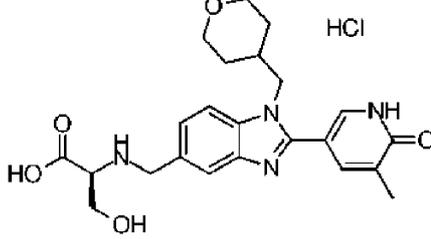
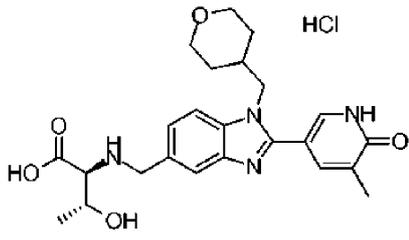
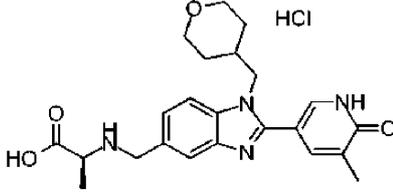
<p><b>Пример 26:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентановой кислоты (получен из: Пример 198) Система А, 0,50 мин, <math>MH^+ = 411</math>, Выход: 21 мг, 54%</p>	
<p><b>Пример 27:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропановой кислоты (получен из: Пример 201) Система А, 0,45 мин, <math>MH^+ = 429</math>, Выход: 22 мг, 55%</p>	
<p><b>Пример 28:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((1-этил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентановой кислоты (получен из: Пример 95) Система А, 0,38 мин, <math>MH^+ = 385</math>, Выход: 14 мг, 38%</p>	
<p><b>Пример 29:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентановой кислоты (получен из: Пример 199) Система А, 0,40 мин, <math>MH^+ = 399</math>, Выход: 16 мг, 44%</p>	
<p><b>Пример 30:</b> гидрохлорид (2S,3R)-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксетан-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутановой кислоты (получен из: Пример 200) Система А, 0,37 мин, <math>MH^+ = 427</math>, Выход: 11 мг, 27%</p>	
<p><b>Пример 31:</b> гидрохлорид (2S,3R)-3-гидрокси-2-(((1-(2-метоксиэтил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутановой кислоты (получен из: Пример 197) Система А, 0,39 мин, <math>MH^+ = 415</math>, Выход: 16 мг, 41%</p>	

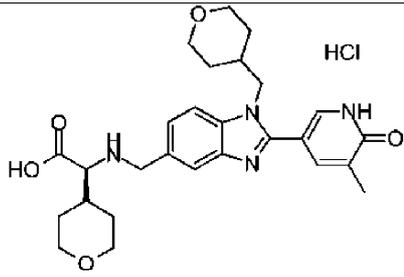
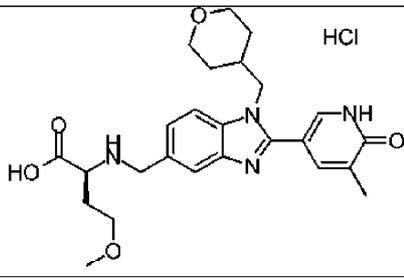
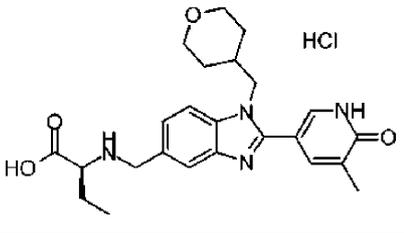
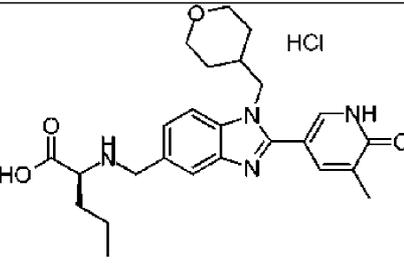
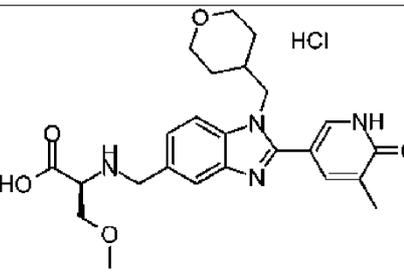
<p><b>Пример 32:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропановой кислоты (получен из: Пример 300) Система А, 0,37 мин, МН<sup>+</sup> = 385, Выход: 7,1 мг, 20%</p>	
<p><b>Пример 33:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилбутановой кислоты (получен из: Пример 285) Система А, 0,38 мин, МН<sup>+</sup> = 383, Выход: 3,2 мг, 9%</p>	
<p><b>Пример 34:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (получен из: Пример 155) Система А, 0,34 мин, МН<sup>+</sup> = 385, Выход: 1,7 мг, 5%</p>	
<p><b>Пример 35:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (получен из: Пример 204) Система А, 0,39 мин, МН<sup>+</sup> = 429, Выход: 10 мг, 25%</p>	
<p><b>Пример 36:</b> дигидрохлорид (2S,3R)-2-(((1-(2-(диметиламино)этил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (получен из: Пример 203) Система А, 0,29 мин, МН<sup>+</sup> = 428, Выход: 6 мг, 13%</p>	

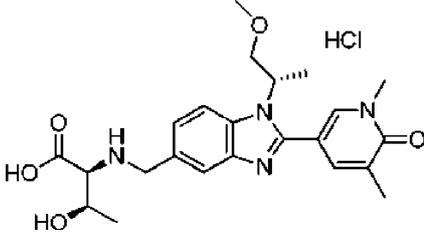
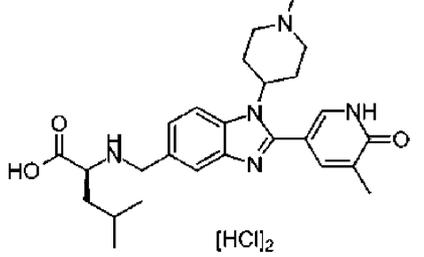
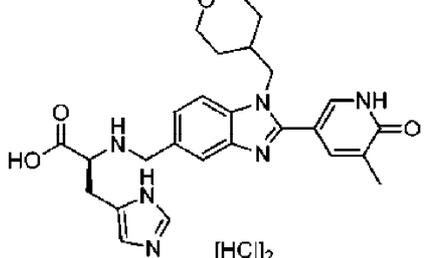
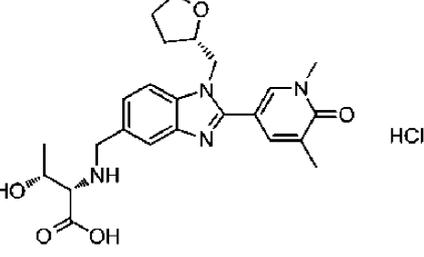
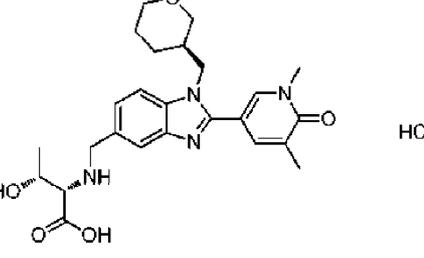
<p><b>Пример 37:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (получен из: Пример 105) Система J, 0,52 мин, <math>MH^+</math> = 469, Выход: 58 мг, 62%</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Пример 38:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (получен из: Пример 109а) Система В, 0,49 мин, <math>MH^+</math> = 469, Выход: 30 мг, 48%</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Пример 39:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропановой кислоты (получен из: Пример 114) Система J, 0,54 мин, <math>MH^+</math> = 469 Выход: 81 мг, 46%</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Пример 40:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((1-(((R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (получен из: Пример 124) Система J, 0,52 мин, <math>MH^+</math> = 510, Выход: 21 мг, 77%</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
<p><b>Пример 41:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (получен из: Пример 124) Система J, 0,49 мин, <math>MH^+</math> = 468, Выход: 6 мг, 22%</p>	 <p style="text-align: right;">HCl</p>

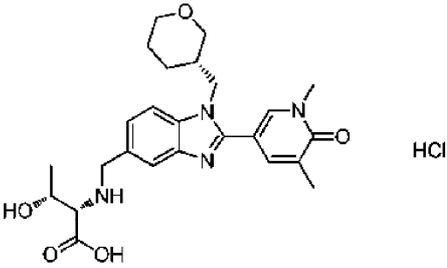
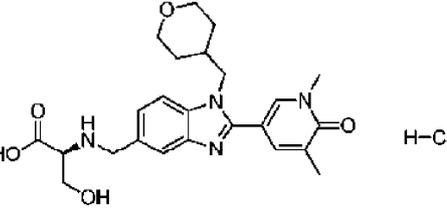
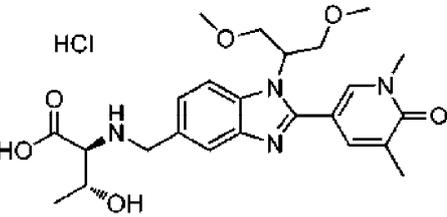
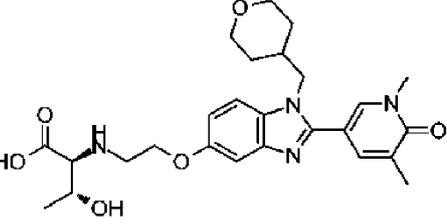
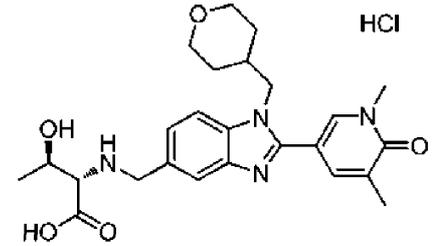
<p><b>Пример 42a:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутановой кислоты (отдельный диастереомер неизвестной конфигурации в указанном положении, изомер 1) (получен из: Пример 271b) Система J, 0,55 мин, <math>MH^+</math> = 443, Выход: 65 мг, 50%</p>	
<p><b>Пример 42b:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[O]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутановой кислоты (отдельный диастереомер неизвестной конфигурации в указанном положении, изомер 2) (получен из: Пример 271a) Система J, 0,55 мин, <math>MH^+</math> = 443, Выход: 50 мг, 38%</p>	
<p><b>Пример 43:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((1-(((S)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипутановой кислоты (получен из: Пример 128) Система J, 0,51 мин, <math>MH^+</math> = 510, Выход: 10 мг, 51%</p>	
<p><b>Пример 44:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутановой кислоты (Отдельный диастереомер неизвестной конфигурации в указанном положении) (получен из: Пример 131a) Система I, 0,48 мин, <math>MH^+</math> = 457, Выход: 13 мг, 67%</p>	

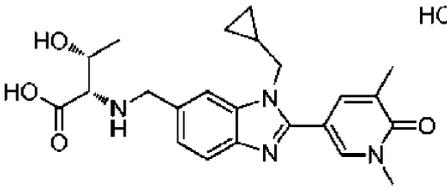
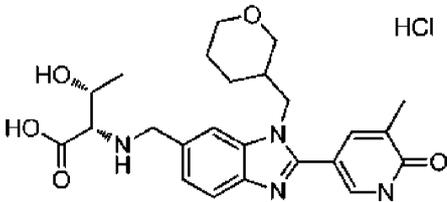
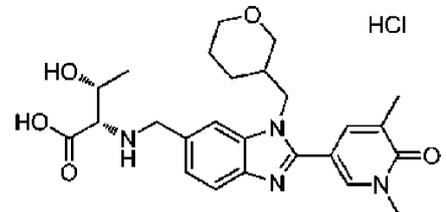
<p><b>Пример 45:</b> бис-гидрохлорид (2S)-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентановой кислоты (получен из: Пример 7) Система В, 0,56 мин, <math>MH^+</math> = 482, Выход: 50 мг, 50%</p>	
<p><b>Пример 46:</b> бис-гидрохлорид (2S)-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропановой кислоты (получен из: Пример 8) Система В, 0,48 мин, <math>MH^+</math> = 440, Выход: 32 мг, 57%</p>	
<p><b>Пример 47:</b> бис-гидрохлорид (2S)-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутановой кислоты (получен из: Пример 9) Система В, 0,52 мин, <math>MH^+</math> = 468, Выход: 82 мг, 82%</p>	
<p><b>Пример 48:</b> бис-гидрохлорид (S)-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентановой кислоты (получен из: Пример 10) Система В, 0,57 мин, <math>MH^+</math> = 480, Выход: 56 мг, 56%</p>	

<p><b>Пример 49:</b> бис-гидрохлорид (2S)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентановой кислоты (получен из: Пример 13) Система В, 0,58 мин, <math>MH^+</math> = 496, Выход: 56 мг, 55%</p>	
<p><b>Пример 50:</b> гидрохлорид (S)-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-бутановой кислоты (получен из: Пример 16) Система В, 0,53 мин, <math>MH^+</math> = 453, Выход: 28 мг, 60%</p>	
<p><b>Пример 51:</b> гидрохлорид (S)-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-пропановой кислоты (Получен из: Пример 137) Система В, 0,48 мин, <math>MH^+</math> = 441, Выход: 33 мг, 70%</p>	
<p><b>Пример 52:</b> гидрохлорид (2S,3R)-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-бутановой кислоты (получен из: Пример 138) Система В, 0,49 мин, <math>MH^+</math> = 455, Выход: 40 мг, 86%</p>	
<p><b>Пример 53:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропановой кислоты (получен из: Пример 140) Система В, 0,49 мин, <math>MH^+</math> = 425, Выход: 43 мг, 91%</p>	

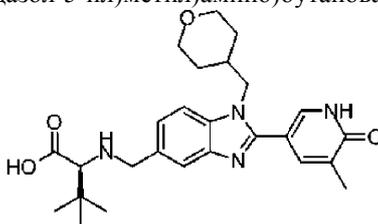
<p><b>Пример 54:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)уксусной кислоты (получен из: Пример 142) Система В, 0,51 мин, МН<sup>+</sup> = 495, Выход :30 мг, 51%</p>	
<p><b>Пример 55:</b> гидрохлорид (S)-4-метокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)бутановой кислоты (получен из: Пример 143) Система В, 0,51 мин, МН<sup>+</sup> = 469, Выход: 34 мг, 65%</p>	
<p><b>Пример 56:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)бутановой кислоты (получен из: Пример 144) Система В, 0,50 мин, МН<sup>+</sup> = 439, Выход: 40 мг, 73%</p>	
<p><b>Пример 57:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)пентановой кислоты (получен из: Пример 145) Система В, 0,54 мин, МН<sup>+</sup> = 453, Выход: 38 мг, 85%</p>	
<p><b>Пример 58:</b> гидрохлорид (S)-3-метокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)пропановой кислоты (получен из: Пример 146) Система В, 0,50 мин, МН<sup>+</sup> = 455, Выход: 34 мг, 72%</p>	

<p><b>Пример 59:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентановой кислоты (получен из: Пример 218) Система А, 0,41 мин, <math>MH^+ = 443</math>, Выход: 65 мг, 64%</p>	
<p><b>Пример 60:</b> бис-гидрохлорид (S)-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-пентановой кислоты (получен из: Пример 2) Система В, 0,56 мин, <math>MH^+ = 466</math>, Выход: 26 мг, 76%</p>	
<p><b>Пример 61:</b> бис-гидрохлорид (S)-3-(1H-имидазол-5-ил)-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-пропановой кислоты (получен из: Пример 192) Система В, 0,48 мин, <math>MH^+ = 491</math>, Выход: 26 мг, 76%</p>	
<p><b>Пример 62:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентановой кислоты (получен из: Пример 110) Система J, 0,56 мин, <math>MH^+ = 455</math>, Выход: 57 мг, 73%</p>	
<p><b>Пример 63:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентановой кислоты (получен из: Пример 213а) Система J, 0,57 мин, <math>MH^+ = 469</math>, Выход: 16 мг, 48%</p>	

<p><b>Пример 64:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (получен из: Пример 213b) Система J, 0,57 мин, <math>MH^+</math> = 469, Выход: 24 мг, 61%</p>	
<p><b>Пример 65:</b> гидрохлорид (S)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (получен из: Пример 233) Система J, 0,52 мин, <math>MH^+</math> = 455, Выход: 53 мг, 51%</p>	
<p><b>Пример 66:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (получен из: Пример 305) Система J, 0,54 мин, <math>MH^+</math> = 473, Выход: 19 мг, 96%</p>	
<p><b>Пример 67:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (получен из: Пример 276) Система J, 0,55 мин, <math>MH^+</math> = 499, Выход: 59 мг, 35%</p>	
<p><b>Пример 68:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (получен из: Пример 287) Система C, 0,41 мин, <math>MH^+</math> = 469, Выход: 40 мг, 41%</p>	

<p><b>Пример 69:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((1-(циклопропилметил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (получен из: Смесь Примера 170 и Примера 169) Система I, 0,39 мин, <math>MH^+</math> = 425, Выход: 38 мг, 78%</p>	
<p><b>Пример 70а:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (Отдельный диастереомер неизвестной конфигурации, изомер 1) (получен из: Пример 171а) Система I, 0,40 мин, <math>MH^+</math> = 469, Выход: 22 мг, 65%</p>	
<p><b>Пример 70b:</b> гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (Отдельный диастереомер неизвестной конфигурации, изомер 2) (получен из: Пример 171b) Система I, 0,41 мин, <math>MH^+</math> = 469, Выход: 16 мг, 70%</p>	

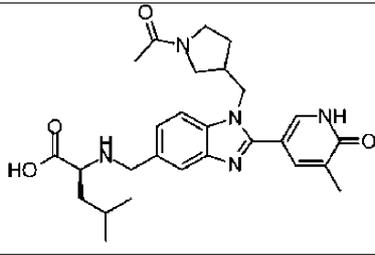
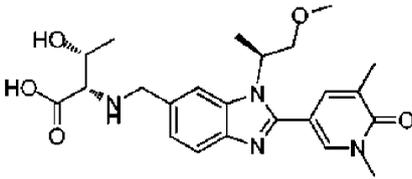
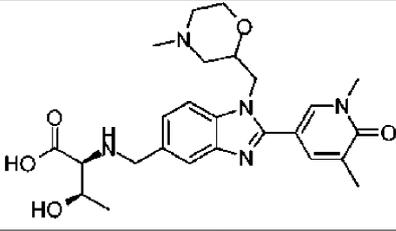
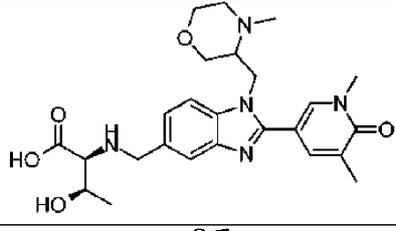
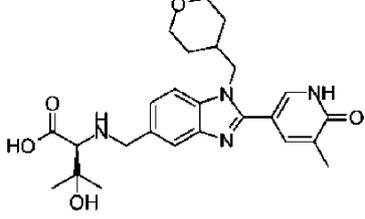
Пример 71. (S)-3,3-Диметил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутановая кислота

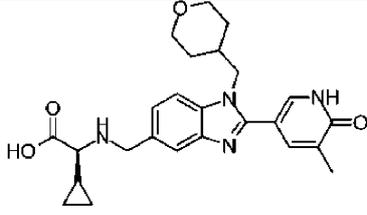
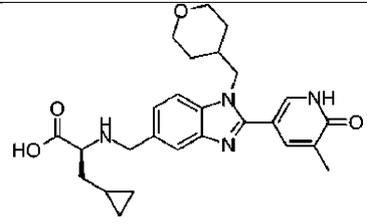
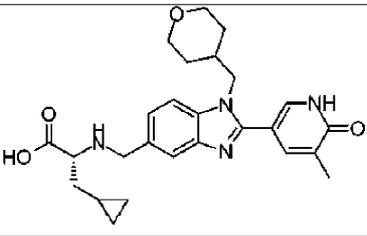
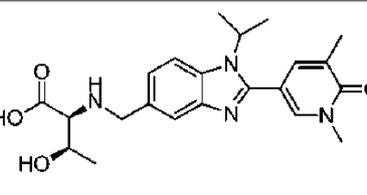
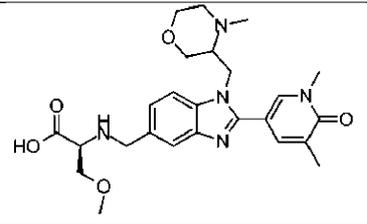
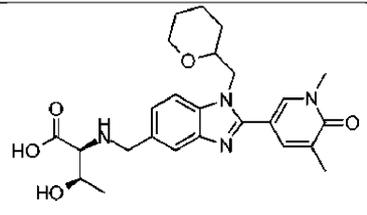


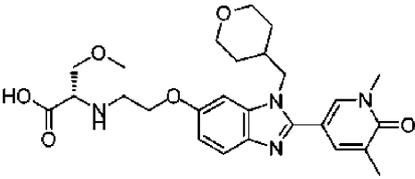
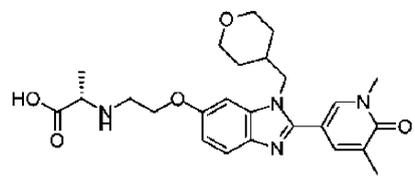
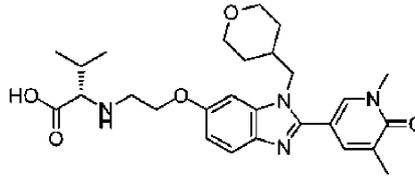
1 М водн. раствор гидроксида лития (1,0 мл) добавляли к раствору (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-3,3-диметил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноата (для получения см. пример 239, 50 мг, 0,093 ммоль) в метаноле (0,5 мл) и THF (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали и остаток очищали посредством МДАР (способ В) с получением указанного в заголовке соединения (26 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{RET}$  = 0,57 мин;  $MH^+$  = 467.

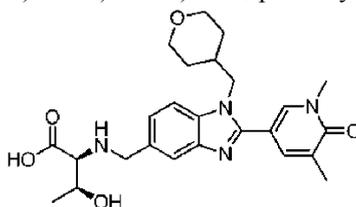
Следующие примеры получали сходным образом с примером 71.

<p><b>Пример 72:</b> (2S)-2-(((1-((1-ацетилпирролидин-3-ил)метил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентановая кислота (получена из: Пример 153) Система В, 0,53 мин, <math>MH^+</math> = 494, Выход: 24 мг, 97%</p>	
<p><b>Пример 73:</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота (получена из: Пример 116) Система J, 0,50 мин, <math>MH^+</math> = 443, Выход: 61 мг, 66%</p>	
<p><b>Пример 74:</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота (получена из: Пример 162) Система В, 0,51 мин, <math>MH^+</math> = 484, Выход: 3,5 мг, 20%</p>	
<p><b>Пример 75:</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота (получена из: Пример 165) Система В, 0,46 мин, <math>MH^+</math> = 484, Выход: 23 мг, 92%</p>	
<p><b>Пример 76:</b> (S)-3-гидрокси-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутановая кислота (получена из: Пример 240) Система В, 0,73 мин, <math>MH^+</math> = 539, Выход :16 мг, 74%</p>	

<p><b>Пример 77:</b> (S)-2-циклопропил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)уксусная кислота (получена из: Пример 245) Система В, 0,52 мин, <math>MH^+</math> = 451, Выход: 18 мг, 83%</p>	
<p><b>Пример 78:</b> (S)-3-циклопропил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропановая кислота (получена из: Пример 246) Система В, 0,54 мин, <math>MH^+</math> = 465, Выход: 16 мг, 73%</p>	
<p><b>Пример 79:</b> (R)-3-циклопропил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропановая кислота (получена из: Пример 247) Система В, 0,55 мин, <math>MH^+</math> = 465, Выход: 15 мг, 69%</p>	
<p><b>Пример 80:</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота (получена из: Пример 97) Система В, 0,40 мин, <math>MH^+</math> = 413, Выход: 27 мг, 63%</p>	
<p><b>Пример 81:</b> (2S)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропановая кислота (получена из: Пример 166) Система В, 0,50 мин, <math>MH^+</math> = 484, Выход: 14 мг, 52%</p>	
<p><b>Пример 82:</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановая кислота (получена из: Пример 248) Система В, 0,60 мин, <math>MH^+</math> = 469, Выход: 15 мг, 66%</p>	

<p><b>Пример 83:</b> (S)-2-(((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)этил)амино)-3-метоксипропановая кислота (получена из: Пример 277) Система J, 0,55 мин, МН<sup>+</sup> = 499, Выход: 12 мг, 68%</p>	
<p><b>Пример 84:</b> (S)-2-(((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)этил)амино)пропановая кислота (получена из: Пример 278) Система J, 0,54 мин, МН<sup>+</sup> = 469, Выход: 14 мг, 80%</p>	
<p><b>Пример 85:</b> (S)-2-(((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)этил)амино)-3-метилбутановая кислота (получена из: Пример 280) Система J, 0,59 мин, МН<sup>+</sup> = 497, Выход: 9 мг, 52%</p>	

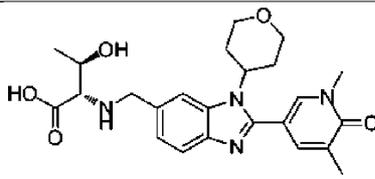
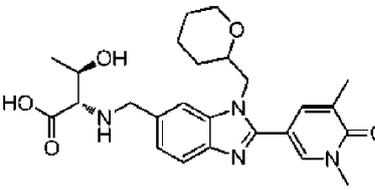
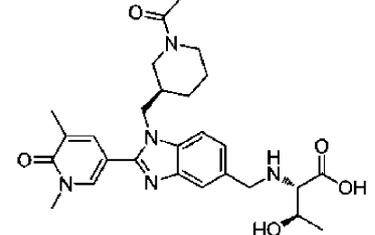
Пример 86. (2S,3S)-2-(((2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутановая кислота



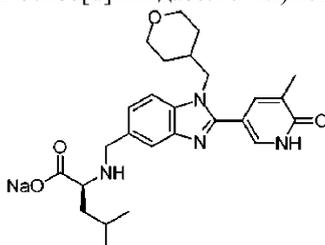
К перемешиваемому раствору (2S,3S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноата (50,0 мг, 0,093 ммоль) (для примера получения см. пример 306) в этаноле (3 мл) добавляли 1 М гидроксид лития (0,464 мл, 0,464 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C. К реакционной смеси добавляли 2 М HCl (0,300 мл, 0,600 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь загружали в картридж SCX, элюировали с использованием MeOH (15 об. колонки) и затем добавляли 2 М NH<sub>3</sub> в MeOH (15 об. колонки). Основную фракцию концентрировали и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Общий выход реакции составлял 100%.

LCMS (Система C): t<sub>RET</sub> = 0,40 мин, МН<sup>+</sup> = 469.

Следующие примеры получали сходным образом с примером 86.

<p><b>Пример 87:</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипентановая кислота (получена из: Пример 173) Система J, 0,49 мин, <math>MH^+</math> = 455, Выход: 18 мг, 88%</p>	
<p><b>Пример 88:</b> (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипентановую кислоту - диастереомер 2 (получен из Промежуточного соединения 174b) Система I, 0,46 мин, <math>MH^+</math> = 469, Выход: 28 мг, 96%</p>	
<p><b>Пример 89:</b> (2S,3R)-2-(((1-(((S)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентановая кислота (получена из Промежуточного соединения 89) Система С, 0,38 мин, <math>MH^+</math> = 510, Выход: 8,7 мг, 38%</p>	

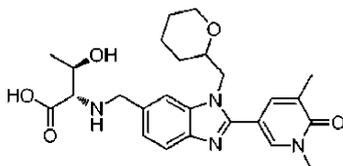
Пример 90. натриевая соль (S)-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метил)амино)пентановой кислоты



В круглодонную колбу загружали (S)-циклопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (136 мг, 0,254 ммоль, пример 1), тетрагидрофуран (THF) (2 мл), 10 метанол (2 мл), воду (1 мл) и гидроксид лития (15 мг, 0,626 ммоль). Присоединяли обратный холодильник и смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Добавляли гидроксид лития (15 мг, 0,626 ммоль) и смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в смеси 1:1 MeOH:DMSO 2×1 мл и очищали посредством МДАР (способ А). Релевантные фракции объединяли и растворитель выпаривали в вакууме до белого твердого вещества (86 мг, 0,184 ммоль). Твердое вещество суспендировали в растворе DCM/MeOH/THF (9 мл 1:1:1), после чего добавляли гидроксид натрия (93 мкл, 0,186 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин, после чего летучие вещества удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, 0,19 ммоль, 77%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система А):  $t_{RET}$  = 0,49 мин;  $MH^+$  = 467.

Пример 91. Гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипентановой кислоты - диастереомер 1

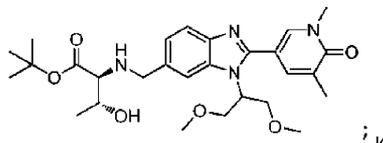


К перемешиваемому раствору (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноата - диастереомера 1 (174а) (31,5 мг, 0,062 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли 1 М литий гидроксид (0,308 мл, 0,308 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 суток при 40°C. Реакционную смесь загружали в картридж Biotage SCX, элюировали с использованием MeOH (15 об. колонки) и 2 М метанольного аммиака (15 об. колонки). Основную фракцию упаривали в вакууме с получением белого твер-

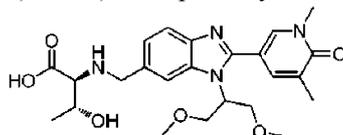
дого вещества. К суспензии остатка в Et<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляли 0,5 М НСl в Et<sub>2</sub>O (0,1 мл). Суспензию перемешивали в течение 2 ч. и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Общий выход реакции составлял 72%.

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,46$  мин,  $MH^+ = 469$ .

Пример 92. (2S,3R)-трет-Бутил-2-(((1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат



Пример 93. (2S,3R)-2-(((1-(1,3-Диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипутановая кислота



Гидрохлорид (2S,3R)-трет-бутил-2-амино-3-гидроксипутаноата (115 мг, 0,541 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбальдегида (134) (100 мг, 0,271 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере азота в течение 22 ч. Добавляли триацетоксигорид натрия (172 мг, 0,812 ммоль), полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Добавляли MeOH (5 мл), раствор перемешивали в течение 5 мин и загружали в 5 г картридж SCX. Картридж элюировали с использованием MeOH (25 мл), затем добавляли 2 М метанольный аммиак (25 мл). Основные фракции упаривали в вакууме до коричневого масла и очищали посредством MDAР (способ В). Добавляли 2 М водн. НСl (0,5 мл) и фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме, проводя азеотропную перегонку с EtOH, с получением белого твердого вещества. Остаток растворяли в смеси DMSO:MeOH (1:1, 0,9 мл) и очищали посредством MDAР. Фракции, содержащие продукт, упаривали досуха, азеотропно отгоняя с EtOH и PhMe с получением указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ.

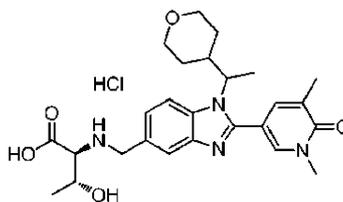
Общий выход примера 92: 25%.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,57$  мин,  $MH^+ = 529$ .

Общий выход примера 93: 5%.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,40$  мин,  $MH^+ = 473$ .

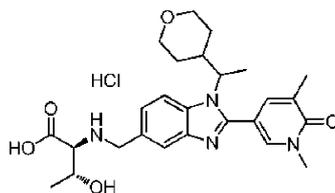
Пример 94а. Гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутановой кислоты - диастереомер 1



(2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат (182а) (12,5 мг, 0,023 ммоль) растворяли в 2 М водн. НСl (2 мл, 4,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 4 суток. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Общий выход реакции 58%.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,40$  мин,  $MH^+ = 483$ .

Пример 94b. Гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутановой кислоты - диастереомер 2

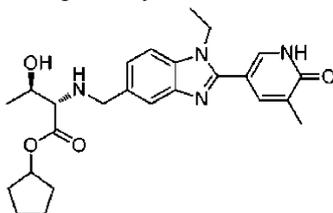


(2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат (182b) (12,5 мг, 0,023 ммоль) растворяли в 2 М водн. НСl (2 мл, 4,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C в

течение 4 суток. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Общий выход реакции 80%.

LCMS (Система С):  $t_{\text{RET}} = 0,40$  мин,  $MH^+ = 483$ .

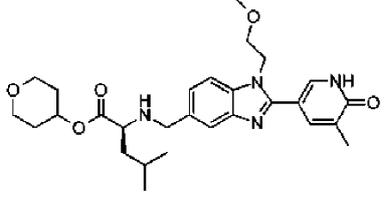
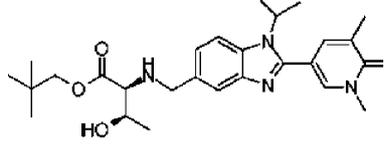
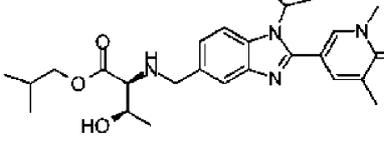
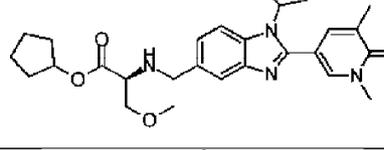
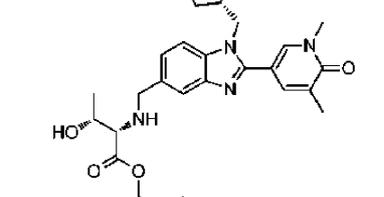
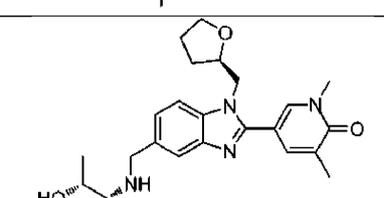
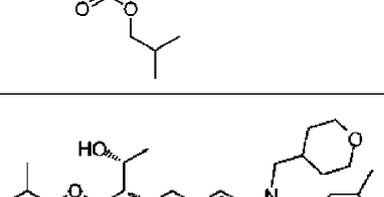
Пример 95. (2S,3R)-Циклопентил-2-(((1-этил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат

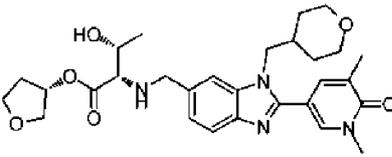
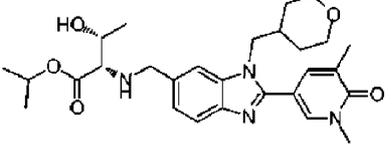
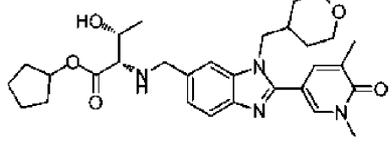
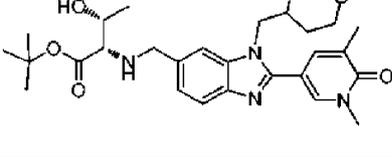
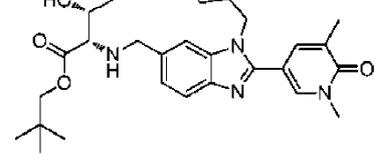
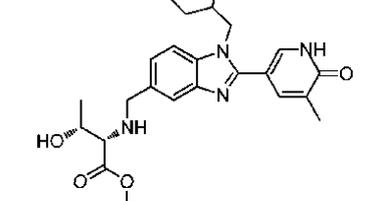


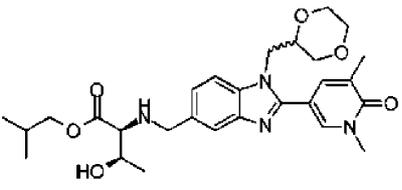
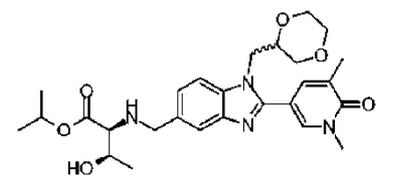
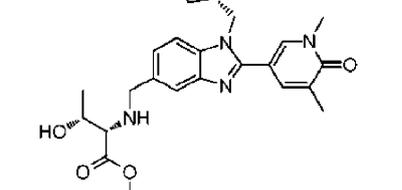
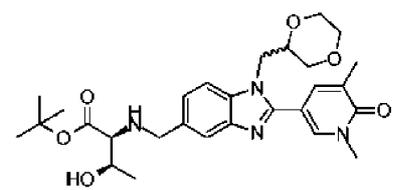
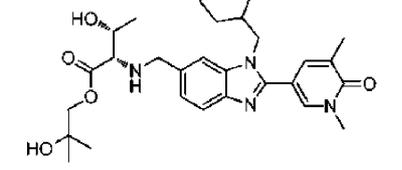
К смеси 1-этил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (для получения см. промежуточное соединение 198, 134 мг, 0,476 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли (2S,3R)-циклопентил-2-амино-3-гидроксибутаноата 4-метилбензолсульфонат (для получения см. промежуточное соединение 31, N27467-41-1, 342 мг, 0,953 ммоль) и триэтиламин (0,166 мл, 1,01,191 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (202 мг, 0,953 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (10 мл) и органические слои объединяли, сушили с использованием гидрофобной фритты и продували потоком азота. Образец растворяли в DMSO (2×1 мл) и дважды очищали посредством МДАР (способ В). Растворитель продували потоком азота с получением указанного в заголовке соединения (126 мг) в виде беловатого твердого вещества.

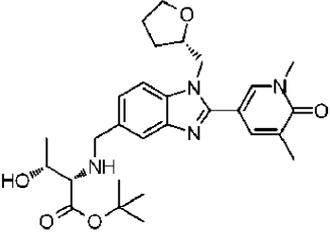
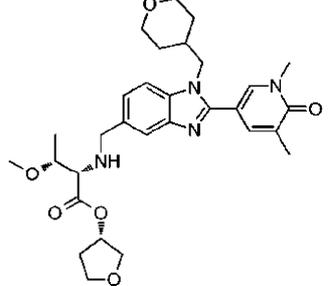
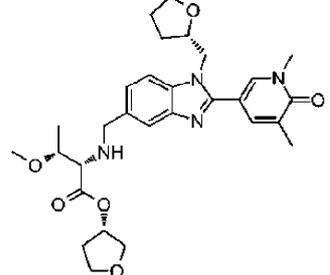
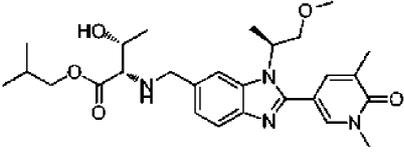
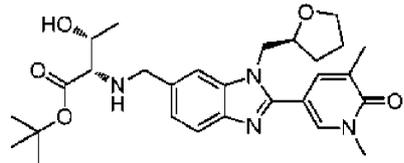
LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,89$  мин;  $MH^+ = 453$ .

Следующие примеры получали сходным образом с примером 95:

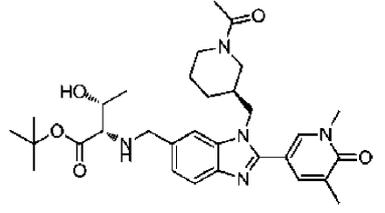
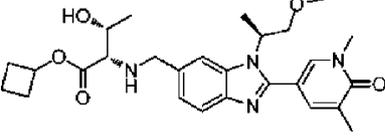
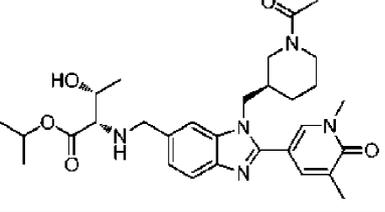
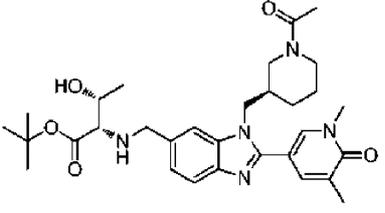
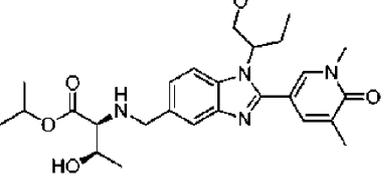
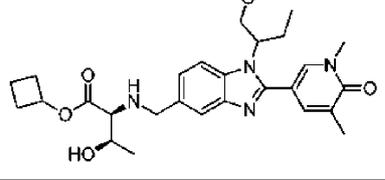
<p><b>Пример 96:</b> (S)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил 2-(((1-(2-метоксиэтил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат (получен из Промежуточного соединения 201 и Промежуточное соединение 14) Система В, 0,96 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 113 мг, 61%</p>	
<p><b>Пример 97:</b> (2S,3R)-неопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат (получен из Промежуточного соединения 274 и Промежуточного соединения 10) Система В, 1,04 мин, <math>MH^+</math> = 483, Выход: 90 мг, 43%</p>	
<p><b>Пример 98:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат (получен из Промежуточного соединения 274 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,98 мин, <math>MH^+</math> = 469, Выход: 31 мг, 20%</p>	
<p><b>Пример 99:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 274 и Промежуточного соединения 196) Система В, 1,03 мин, <math>MH^+</math> = 481, Выход: 110 мг, 67%</p>	
<p><b>Пример 100:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат (получен из Промежуточного соединения 118 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,96 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 36 мг, 22%</p>	
<p><b>Пример 101:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((R)-тетрагидро-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат (получен из Промежуточного соединения 119 и Промежуточное соединение 11) Система В, 0,96 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 29 мг, 36%</p>	
<p><b>Пример 102:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат (получен из Промежуточного соединения 121 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,89 мин, <math>MH^+</math> = 525, Выход: 170 мг, 28%</p>	

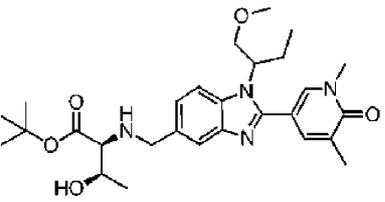
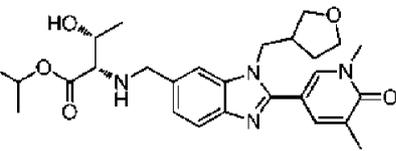
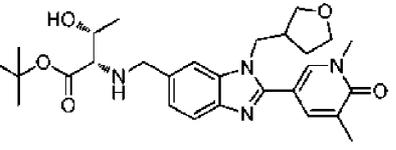
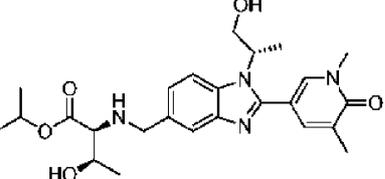
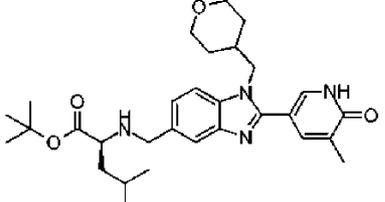
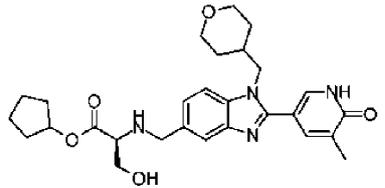
<p><b>Пример 103:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 121 и Промежуточного соединения 40) Система А, 0,48 мин, <math>MH^+</math> = 539, Выход: 40 мг, 11%</p>	
<p><b>Пример 104:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 121 и Промежуточного соединения 31) Система В, 0,82 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 145 мг, 52%</p>	
<p><b>Пример 105:</b> (2S,3R)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 121 и Промежуточное соединение 137) Система В, 0,89 мин, <math>MH^+</math> = 537, Выход: 197 мг, 67%</p>	
<p><b>Пример 106:</b> (2S,3R)-трет-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 121) Система В, 0,88 мин, <math>MH^+</math> = 525, Выход 207 мг, 72%</p>	
<p><b>Пример 107:</b> (2S,3R)-неопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 121 и Промежуточного соединения 10) Система В, 0,96 мин, <math>MH^+</math> = 539, Выход: 110 мг, 75%</p>	
<p><b>Пример 108:</b> (2S,3R)-изопропил 3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 211 и Промежуточного соединения 31) Система В, 0,82 мин, <math>MH^+</math> = 497, Выход: 136 мг, 43%</p>	

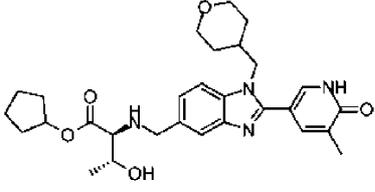
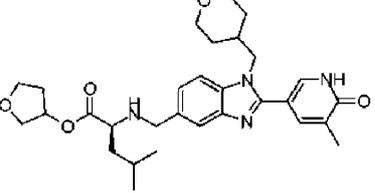
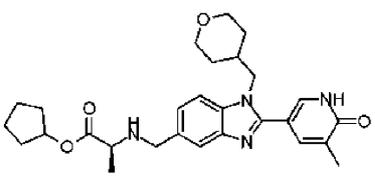
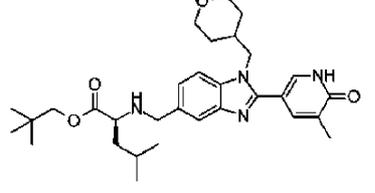
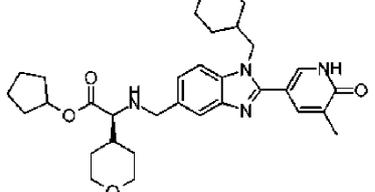
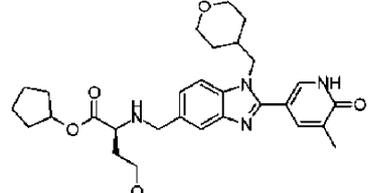
<p><b>Пример 109a:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (отдельный диастереомер неизвестной конфигурации в диоксановом хиральном центре, изомер 1) (получен из Промежуточного соединения 120 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,88 мин, <math>MH^+</math> = 527, Выход: 158 мг, 65%</p>	
<p><b>Пример 109b:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (отдельный диастереомер неизвестной конфигурации на диоксановом хиральном центре, изомер 2) (получен из Промежуточного соединения 120 и Промежуточного соединения 31) Система В, 0,80 мин, <math>MH^+</math> = 513, Выход: 83 мг, 75%</p>	
<p><b>Пример 110:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 118 и Промежуточного соединения 31) Система В, 0,87 мин, <math>MH^+</math> = 497, Выход: 7 мг, 5,2%</p>	
<p><b>Пример 111:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((1-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (отдельный диастереомер неизвестной конфигурации в диоксановом хиральном центре) (получен из Промежуточного соединения 120 и (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата гидрохлорид (доступен в продаже)) Система В, 0,87 мин, <math>MH^+</math> = 527, Выход: 21 мг, 73%</p>	
<p><b>Пример 112:</b> (2S,3R)-2-гидрокси-2-метилпропил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из: Промежуточное соединение 121 и Промежуточное соединение 7) Система J, 0,74 мин, <math>MH^+</math> = 541, Выход: 35 мг, 47%</p>	

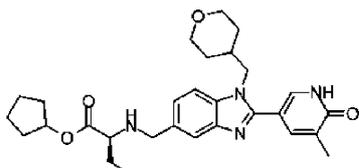
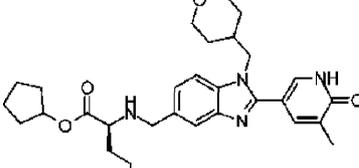
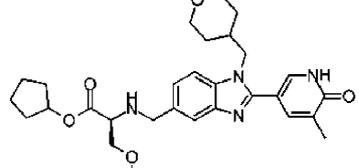
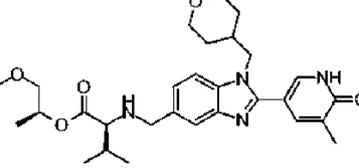
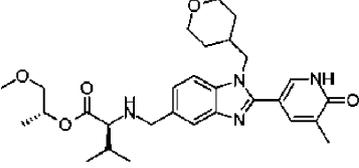
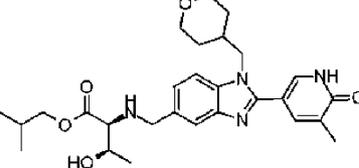
<p><b>Пример 113:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 118 и (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил 2-амино-3-гидроксипропаноата гидрохлорида (доступен в продаже)) Система J, 0,99 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 89 мг, 61%</p>	
<p><b>Пример 114:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 116 и Промежуточного соединения 9) Система J, 0,84 мин, <math>MH^+</math> = 553, Выход: 218 мг, 72%</p>	
<p><b>Пример 115:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксибутаноат (получен из: Промежуточное соединение 118 и Промежуточное соединение 9) Система J, 0,88 мин, <math>MH^+</math> = 539, Выход: 189 мг, 49%</p>	
<p><b>Пример 116:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 123 и Промежуточного соединения 11) Система J, 0,96 мин, <math>MH^+</math> = 499, Выход: 324 мг, 60%</p>	
<p><b>Пример 117:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 124 и (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата гидрохлорида (доступен в продаже)) Система J, 0,54 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 22 мг, 15%</p>	

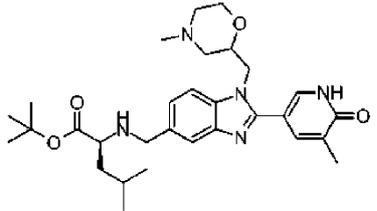
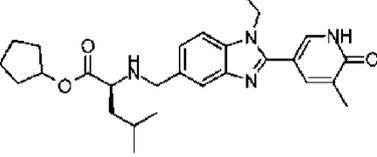
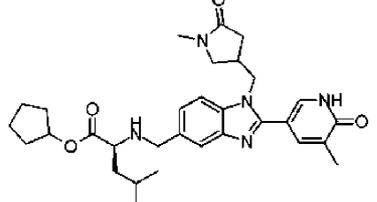
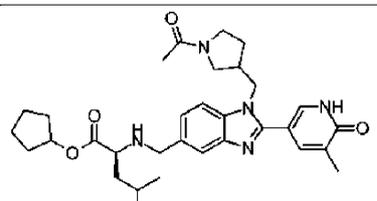
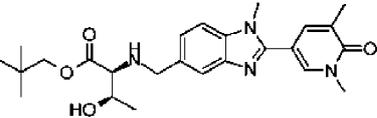
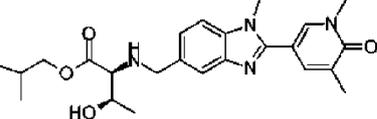
<p><b>Пример 118:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 124 и Промежуточного соединения 11) Система I, 0,56 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 55 мг, 38%</p>	
<p><b>Пример 119:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 124 и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,51 мин, <math>MH^+</math> = 497, Выход: 49 мг, 34%</p>	
<p><b>Пример 120:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 123 и Промежуточного соединения 31) Система J, 0,88 мин, <math>MH^+</math> = 485, Выход: 41 мг, 35%</p>	
<p><b>Пример 123:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 123 и (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата гидрохлорида (доступен в продаже)) Система J, 0,95 мин, <math>MH^+</math> = 499, Выход: 66 мг, 56%</p>	
<p><b>Пример 124:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((1-((R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 125 и Промежуточного соединения 31) Система J, 0,83 мин, <math>MH^+</math> = 552, Выход: 85 мг, 41%</p>	
<p><b>Пример 125:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((1-((R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 125 и Промежуточного соединения 11) Система J, 0,90 мин, <math>MH^+</math> = 566, Выход: 52 мг, 47%</p>	

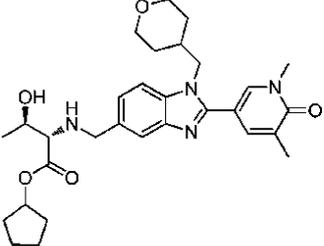
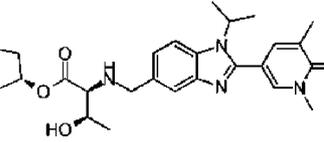
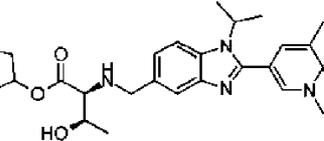
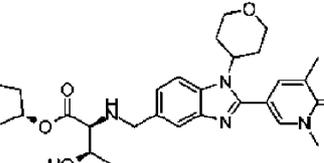
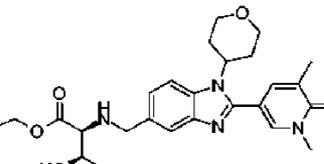
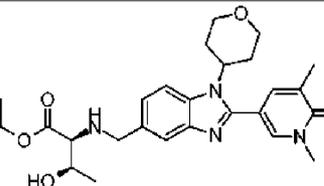
<p><b>Пример 126:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((1-(((R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 125 и (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата гидрохлорида (доступен в продаже)) Система J, 0,88 мин, <math>MH^+</math> = 566, Выход: 58 мг, 83%</p>	
<p><b>Пример 127:</b> (2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 123 и Промежуточного соединения 32) Система J, 0,93 мин, <math>MH^+</math> = 497, Выход: 40 мг, 55%</p>	
<p><b>Пример 128:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((1-(((S)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 127 и Промежуточного соединения 31) Система J, 0,83 мин, <math>MH^+</math> = 552, Выход: 87 мг, 53%</p>	
<p><b>Пример 129:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((1-(((S)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 127 и (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата гидрохлорида (доступен в продаже)) Система B, 0,88 мин, <math>MH^+</math> = 566, Выход: 19 мг, 34%</p>	
<p><b>Пример 130:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 117 и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,61 мин, <math>MH^+</math> = 499, Выход: 278 мг, 66%</p>	
<p><b>Пример 131:</b> (2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 117 и Промежуточного соединения 32) Система I, 0,62 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 297 мг, 69%</p>	

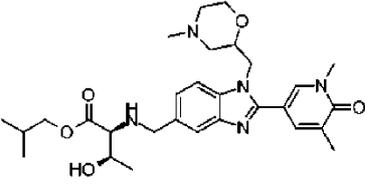
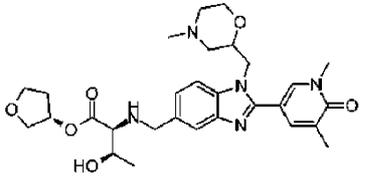
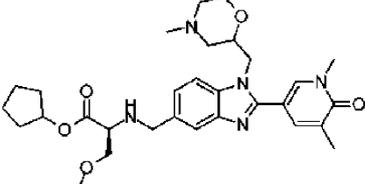
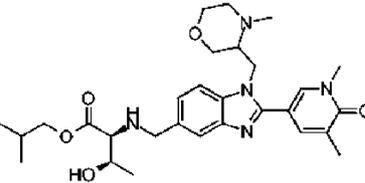
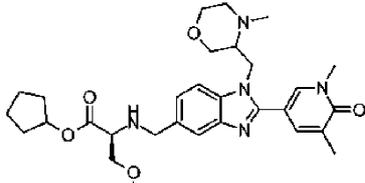
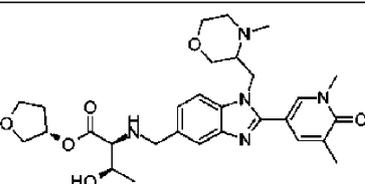
<p><b>Пример 132:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 117 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата (доступен в продаже)) Система I, 0,63 мин, <math>MH^+</math> = 513, Выход: 55 мг, 58%</p>	
<p><b>Пример 133:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 129 и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,84 мин, <math>MH^+</math> = 497, Выход: 338 мг, 60%</p>	
<p><b>Пример 134:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 129 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата (доступен в продаже)) Система J, 0,91 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 224 мг, 77%</p>	
<p><b>Пример 135:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 236 и Промежуточное соединение 31) Система I, 0,48 мин, <math>MH^+</math> = 471, Выход: 67 мг, 47%</p>	
<p><b>Пример 136:</b> (S)-<i>трет</i>-бутил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из: Промежуточное соединение 151 и Промежуточное соединение X) Система B, 1,14 мин, <math>MH^+</math> = 523, Выход: 18 мг, 88%</p>	
<p><b>Пример 137:</b> (S)-циклопентил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 276) Система B, 0,81 мин, <math>MH^+</math> = 509, Выход: 234 мг, 81%</p>	

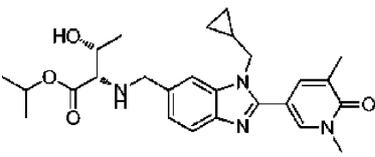
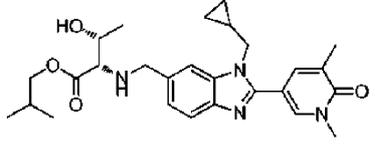
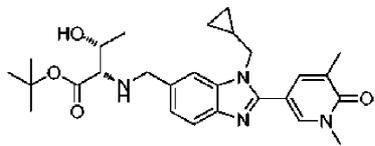
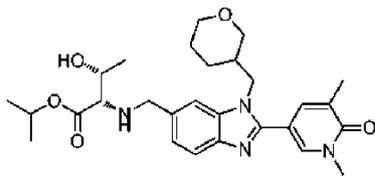
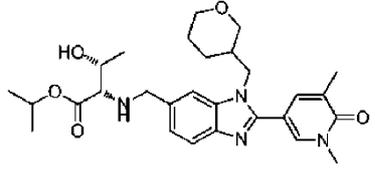
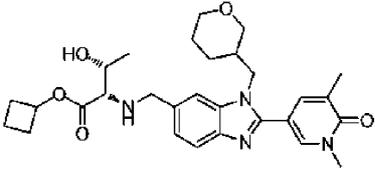
<p><b>Пример 138:</b> (2S,3R)-циклопентил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 137) Система В, 0,87 мин, МН<sup>+</sup> = 523, Выход: 261 мг, 88%</p>	
<p><b>Пример 139:</b> (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (Получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 17) Система В, 0,93 мин, МН<sup>+</sup> = 537, Выход: 243 мг, 80%</p>	
<p><b>Пример 140:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 277) Система В, 0,94 мин, МН<sup>+</sup> = 493, Выход: 176 мг, 63%</p>	
<p><b>Пример 141:</b> (S)-неопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 19) Система В, 1,20 мин, МН<sup>+</sup> = 537, Выход: 209 мг, 69%</p>	
<p><b>Пример 142:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 22) Система В, 0,98 мин, МН<sup>+</sup> = 563, Выход: 122 мг, 64%</p>	
<p><b>Пример 143:</b> (S)-циклопентил-4-метокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 23) Система В, 0,96 мин, МН<sup>+</sup> = 537, Выход: 96 мг, 52%</p>	

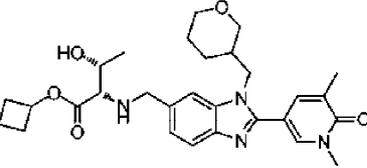
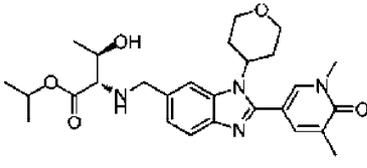
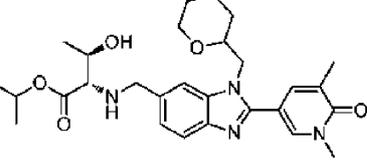
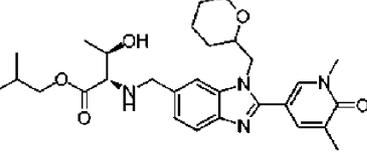
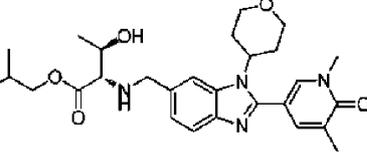
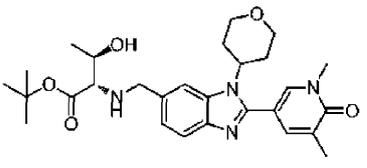
<p><b>Пример 144:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 13) Система В, 1,02 мин, МН<sup>+</sup> = 507, Выход: 112 мг, 60%</p>	
<p><b>Пример 145:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 281) Система В, 1,09 мин, МН<sup>+</sup> = 521, Выход 112 мг, 60%</p>	
<p><b>Пример 146:</b> (S)-циклопентил-3-метокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 196) Система В, 0,92 мин, МН<sup>+</sup> = 522, Выход: 127 мг, 71%</p>	
<p><b>Пример 147:</b> (S)-(S)-1-метоксипропан-2-ил-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 63) Система А, 0,63 мин, МН<sup>+</sup> = 525, Выход: 52 мг, 28%</p>	
<p><b>Пример 148:</b> (S)-(R)-1-метоксипропан-2-ил-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 280) Система А, 0,62 мин, МН<sup>+</sup> = 525, Выход: 103 мг, 57%</p>	
<p><b>Пример 149:</b> (2S,3R)-изобутил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 11) Система А, 0,87 мин, МН<sup>+</sup> = 511, Выход: 72 мг, 28%</p>	

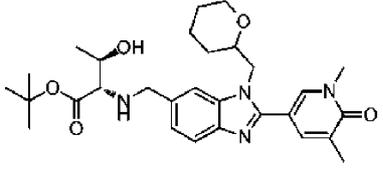
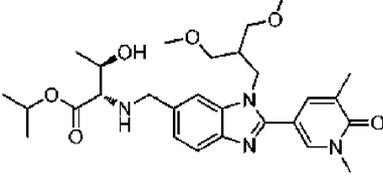
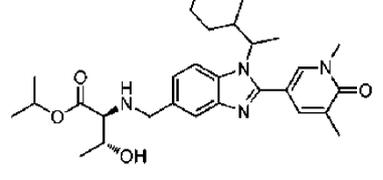
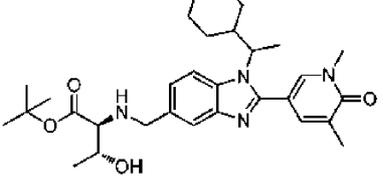
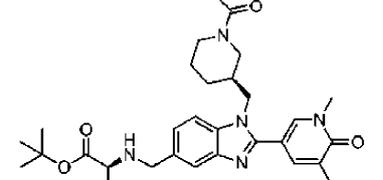
<p><b>Пример 150:</b> (2S)-<i>tert</i>-бутил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из: Промежуточное соединение 275 и (S)-<i>tert</i>-бутил-2-амино-4-метилпентаноата гидрохлорид (доступен в продаже)) Система В, 1,09 мин, <math>MH^+</math> = 538, Выход: 3,1 мг, 4%</p>	
<p><b>Пример 151:</b> (S)-циклопентил-2-(((1-этил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат (получен из Промежуточного соединения 113 и Промежуточное соединение 3) Система В, 1,16 мин, <math>MH^+</math> = 465, Выход: 65 мг, 33%</p>	
<p><b>Пример 152:</b> (2S)-циклопентил-4-метил-2-(((1-((1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из Промежуточного соединения 153 и Промежуточного соединения 3) Система В, 1,03 мин, <math>MH^+</math> = 548, Выход: 23 мг, 13%</p>	
<p><b>Пример 153:</b> (2S)-циклопентил-2-(((1-((1-ацетилпирролидин-3-ил)метил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат (получен из Промежуточного соединения 156 и Промежуточного соединения 3) Система В, 1,04 мин, <math>MH^+</math> = 562, Выход: 74 мг, 38%</p>	
<p><b>Пример 154:</b> (2S,3R)-неопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат (получен из Промежуточного соединения 273 и Промежуточного соединения 10) Система В, 0,95 мин, <math>MH^+</math> = 455, Выход: 137 мг, 85%</p>	
<p><b>Пример 155:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат (получен из Промежуточного соединения 273 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,89 мин, <math>MH^+</math> = 441, Выход: 137 мг, 85%</p>	

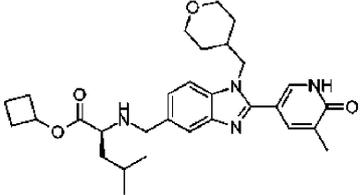
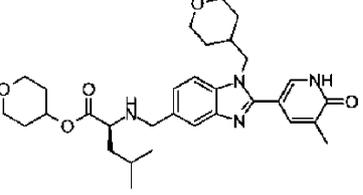
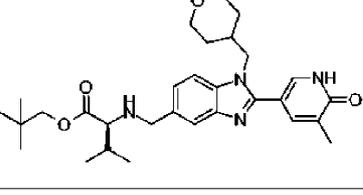
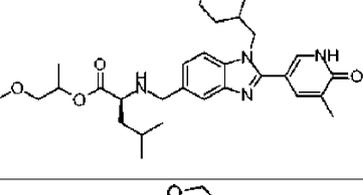
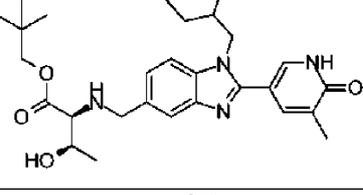
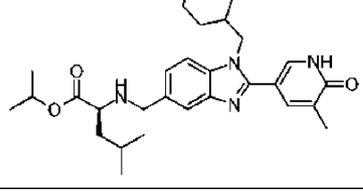
<p><b>Пример 156:</b> (2S,3R)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 116 и Промежуточного соединения 137) Система В, 0,91 мин, <math>MH^+</math> = 537, Выход: 119 мг, 75%</p>	
<p><b>Пример 157:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 274 и Промежуточного соединения 40) Система А, 0,47 мин, <math>MH^+</math> = 483, Выход: 111 мг, 71%</p>	
<p><b>Пример 158:</b> (2S,3R)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 274 и Промежуточного соединения 137) Система А, 0,60 мин, <math>MH^+</math> = 481, Выход: 83 мг, 53%</p>	
<p><b>Пример 159:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 161 и Промежуточного соединения 40) Система А, 0,48 мин, <math>MH^+</math> = 525, Выход: 33 мг, 25%</p>	
<p><b>Пример 160:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 161 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,89 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 35 мг, 27%</p>	
<p><b>Пример 161:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 161 и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,54 мин, <math>MH^+</math> = 497, Выход: 25 мг, 19%</p>	

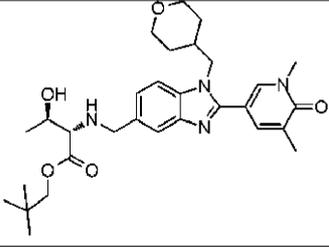
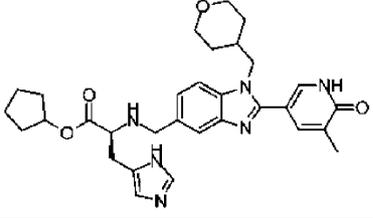
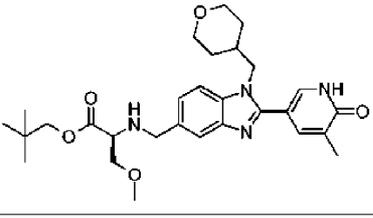
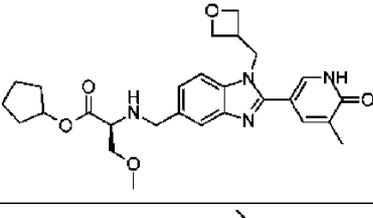
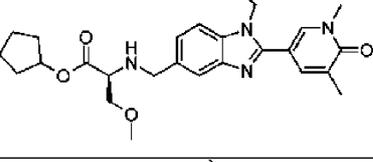
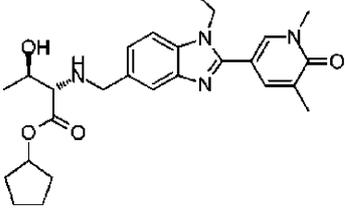
<p><b>Пример 162:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 164 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,87 мин, МН<sup>+</sup> = 540, Выход: 84 мг, 59%</p>	
<p><b>Пример 163:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 164 и Промежуточного соединения 40) Система В, 0,69 мин, МН<sup>+</sup> = 554, Выход: 85 мг, 58%</p>	
<p><b>Пример 164:</b> (2S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 164 и Промежуточного соединения 196) Система В, 0,92 мин, МН<sup>+</sup> = 552, Выход: 13 мг, 9%</p>	
<p><b>Пример 165:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 167 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,84 мин, МН<sup>+</sup> = 540, Выход: 30 мг, 21%</p>	
<p><b>Пример 166:</b> (2S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 167 и Промежуточного соединения 196) Система В, 0,89 мин, МН<sup>+</sup> = 552, Выход: 39 мг, 27%</p>	
<p><b>Пример 167:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((4-метилморфолин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 167 и Промежуточного соединения 40) Система В, 0,66 мин, МН<sup>+</sup> = 554, Выход: 11 мг, 8%</p>	

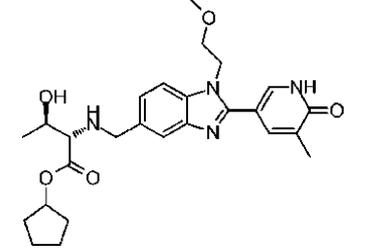
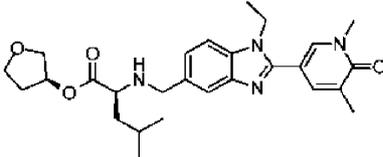
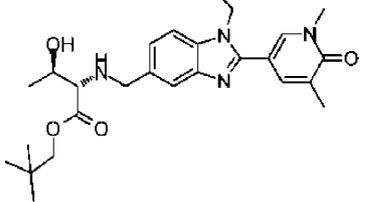
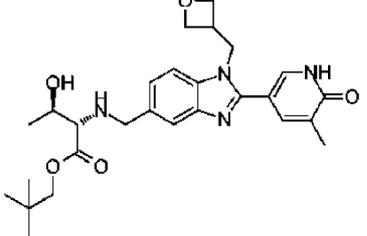
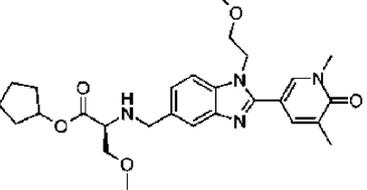
<p><b>Пример 168:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((1-(циклопропилметил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[о]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 173 и Промежуточного соединения 31) Система J, 0,94 мин, МН<sup>+</sup> = 467, Выход: 76 мг, 51%</p>	
<p><b>Пример 169:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((1-(циклопропилметил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 173 и Промежуточного соединения 11) Система J, 1,02 мин, МН<sup>+</sup> = 481, Выход: 90 мг, 60%</p>	
<p><b>Пример 170:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((1-(циклопропилметил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 173 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата (доступен в продаже)) Система J, 1,01 мин, МН<sup>+</sup> = 481, Выход: 90 мг, 60%</p>	
<p><b>Пример 171а:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (отдельный диастереомер неизвестной конфигурации в тетрагидропирановом центре, изомер 1) (получен из Промежуточного соединения 177а и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,53 мин, МН<sup>+</sup> = 511, Выход: 68 мг, 49%</p>	
<p><b>Пример 171б:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (отдельный диастереомер неизвестной конфигурации в тетрагидропирановом центре, изомер 2) (получен из Промежуточного соединения 177б и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,51 мин, МН<sup>+</sup> = 511, Выход: 70 мг, 49%</p>	
<p><b>Пример 172а:</b> (2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (отдельный диастереомер неизвестной конфигурации в тетрагидропирановом центре, изомер 1) (получен из Промежуточного</p>	

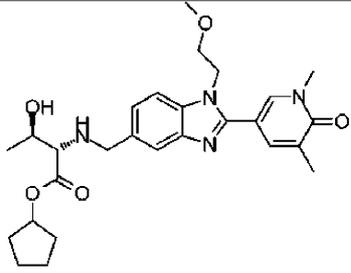
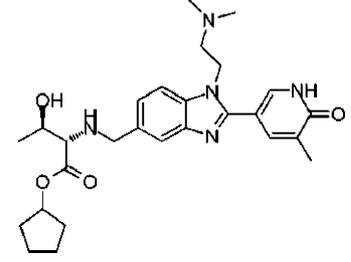
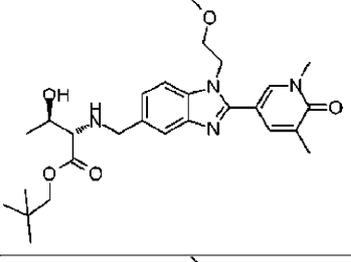
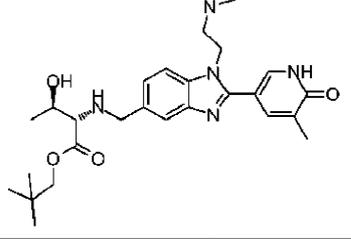
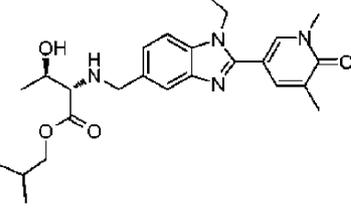
соединения 177a и Промежуточного соединения 32) Система I, 0,55 мин, МН <sup>+</sup> = 523, Выход: 70 мг, 49%	
<b>Пример 172b:</b> (2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойд (отдельный диастереомер неизвестной конфигурации в тетрагидропирановом центре, изомер 2) (получен из Промежуточного соединения 177b и Промежуточного соединения 32) Система I, 0,55 мин, МН <sup>+</sup> = 523, Выход: 25 мг, 18%	
<b>Пример 173:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойд (получен из Промежуточного соединения 131 и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,51 мин, МН <sup>+</sup> = 497, Выход: 60 мг, 41%	
<b>Пример 174:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойд (получен из Промежуточного соединения 132 и Промежуточного соединения 31) Система J, 0,98 мин, МН <sup>+</sup> = 511, Выход: 238 мг, 54%	
<b>Пример 175:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойд (получен из Промежуточного соединения 132 и Промежуточное соединение 11) Система J, 1,05 мин, МН <sup>+</sup> = 525, Выход: 234 мг, 77%	
<b>Пример 176:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойд (получен из Промежуточного соединения 131 и Промежуточного соединения 11) Система I, 0,57 мин, МН <sup>+</sup> = 511, Выход: 55 мг, 72%	
<b>Пример 177:</b> (2S,3R)-трет-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойд (получен из Промежуточного соединения 131 и гидрохлорида (2S,3R)-трет-бутил 2-амино-3-гидроксипропанойд (доступен в продаже)) Система J, 0,90, МН <sup>+</sup> = 511, Выход: 48 мг, 63%	

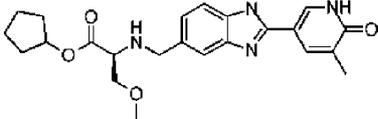
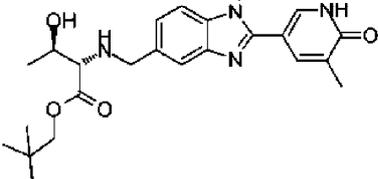
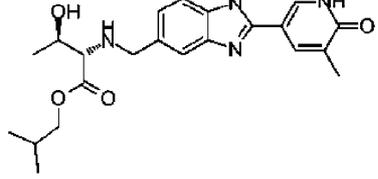
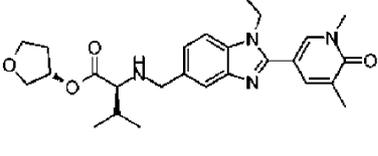
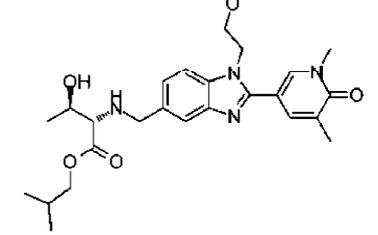
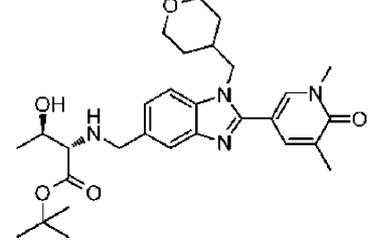
<p><b>Пример 178:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 132 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата (доступен в продаже)) Система J, 1,05 мин, МН<sup>+</sup> = 525, Выход: 116 мг, 77%</p>	
<p><b>Пример 179:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 134 и Промежуточного соединения 31а) Система С, 0,53 мин, МН<sup>+</sup> = 515, Выход: 54 мг, 43%</p>	
<p><b>Пример 180:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 132 и Промежуточного соединения 40) Система I, 0,51 мин, МН<sup>+</sup> = 539, Выход: 147 мг, 63%</p>	
<p><b>Пример 181:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 133 и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,55 мин, МН<sup>+</sup> = 525, Выход: 111 мг, 25%</p>	
<p><b>Пример 182:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 133 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата (доступен в продаже)) Система I, 0,59 мин, МН<sup>+</sup> = 539, Выход: 65 мг, 62%</p>	
<p><b>Пример 183:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((1-((R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 136 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата (доступен в продаже)) Система I, 0,55 мин, МН<sup>+</sup> = 566, Выход 53 мг, 36%</p>	

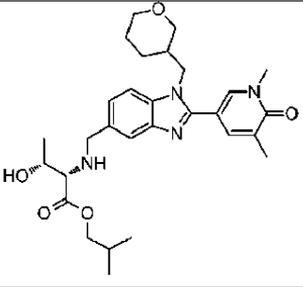
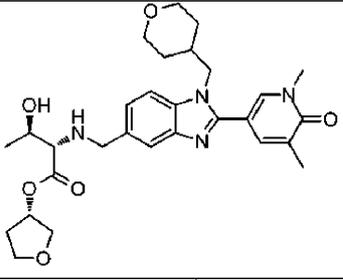
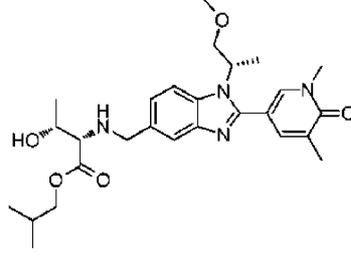
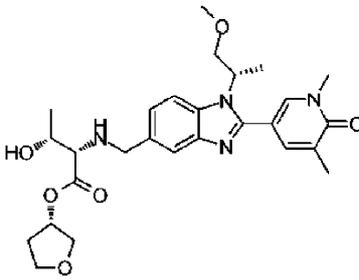
<p><b>Пример 184:</b> (S)-циклобутил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из: Промежуточное соединение 151 и Промежуточное соединение 20) Система В, 1,08 мин, <math>MH^+</math> = 521, Выход: 31 мг, 28%</p>	
<p><b>Пример 185:</b> (S)-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 16) Система В, 0,96 мин, <math>MH^+</math> = 551, Выход: 61 мг, 52%</p>	
<p><b>Пример 186:</b> (S)-неопентил-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 15) Система В, 1,16 мин, <math>MH^+</math> = 523, Выход: 56 мг, 50%</p>	
<p><b>Пример 187:</b> (2S)-1-метоксипропан-2-ил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 18) Система В, 1,0 мин, <math>MH^+</math> = 539, Выход: 46 мг, 40%</p>	
<p><b>Пример 189:</b> (2S,3R)-неопентил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 10) Система В, 0,93 мин, <math>MH^+</math> = 525, Выход: 35 мг, 31%</p>	
<p><b>Пример 190:</b> (S)-изопропил 4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из: Промежуточное соединение 151 и Промежуточное соединение 21) Система В, 1,07 мин, <math>MH^+</math> = 509, Выход: 60 мг, 55%</p>	

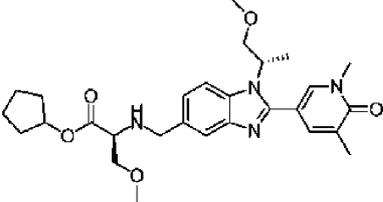
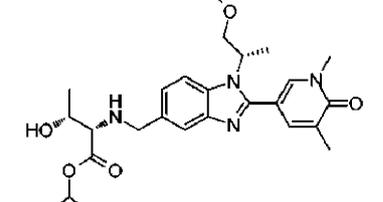
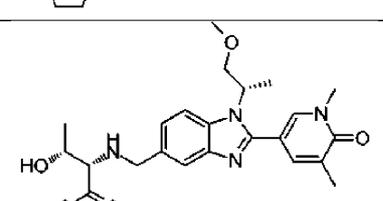
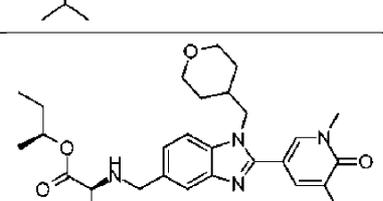
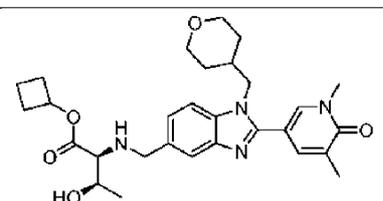
<p><b>Пример 191:</b> (2S,3R)-неопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 116 и Промежуточного соединения 10) Система В, 0,97 мин, <math>MH^+</math> = 539, Выход: 82 мг, 74%</p>	
<p><b>Пример 192:</b> (S)-циклопентил-3-(1H-имидазол-5-ил)-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 116 и Промежуточного соединения 286) Система В, 0,79 мин, <math>MH^+</math> = 558, Выход: 57 мг, 24%</p>	
<p><b>Пример 193:</b> (S)-неопентил-3-метокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 192) Система В, 0,96 мин, <math>MH^+</math> = 525, Выход: 70 мг, 63%</p>	
<p><b>Пример 194:</b> (S)-циклопентил-3-метокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксетан-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 195 и Промежуточного соединения 196) Система В, 0,85 мин, <math>MH^+</math> = 495, Выход: 69 мг, 61%</p>	
<p><b>Пример 195:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 198 и Промежуточного соединения 196) Система В, 0,99 мин, <math>MH^+</math> = 467, Выход: 155 мг, 73%</p>	
<p><b>Пример 196:</b> (2S,3R)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 198 и Промежуточного соединения 137) Система В, 0,94 мин, <math>MH^+</math> = 467, Выход: 167 мг, 78%</p>	

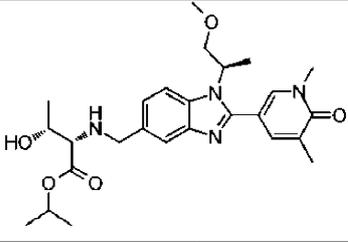
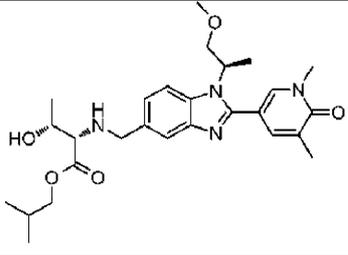
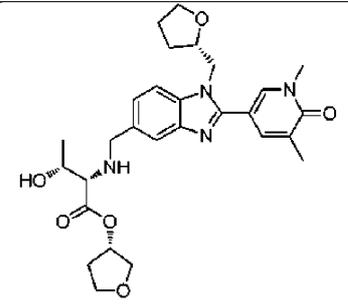
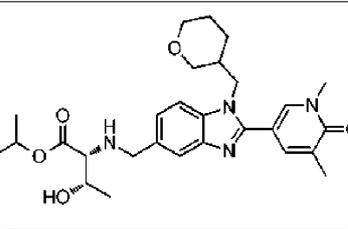
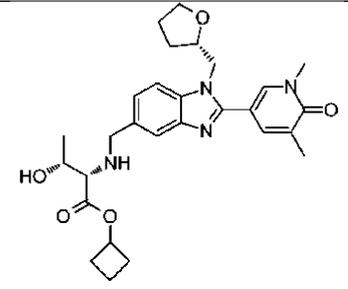
<p><b>Пример 197:</b> (2S,3R)-циклопентил-3-гидрокси-2-(((1-(2-метоксиэтил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 201 и Промежуточного соединения 137) Система В, 0,87 мин, МН<sup>+</sup> = 483, Выход: 141 мг, 67%</p>	
<p><b>Пример 198:</b> (S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат (получен из Промежуточного соединения 198 и Промежуточного соединения 30) Система В, 0,99 мин, МН<sup>+</sup> = 481, Выход: 154 мг, 70%</p>	
<p><b>Пример 199:</b> (2S,3R)-неопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из: Промежуточное соединение 198 и Промежуточное соединение 10) Система В, 1,01 мин, МН<sup>+</sup> = 469, Выход: 153 мг, 71%</p>	
<p><b>Пример 200:</b> (2S,3R)-неопентил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксетан-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из: Промежуточное соединение 195 и Промежуточное соединение 10) Система В, 0,87 мин, МН<sup>+</sup> = 497, Выход: 87 мг, 77%</p>	
<p><b>Пример 201:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 203 и Промежуточного соединения 196) Система В, 0,97 мин, МН<sup>+</sup> = 497, Выход: 125 мг, 61%</p>	

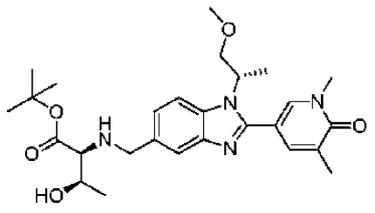
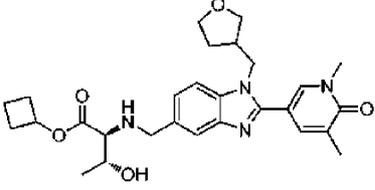
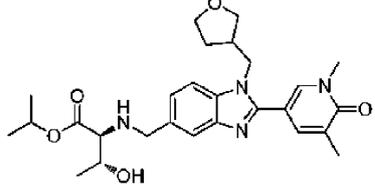
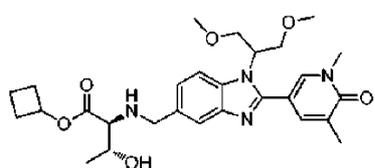
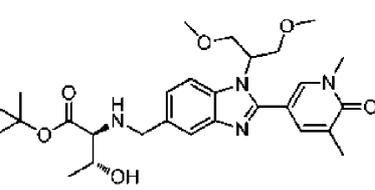
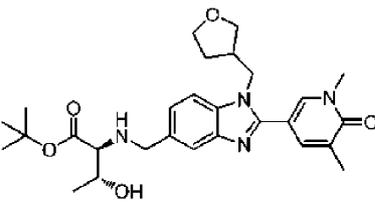
<p><b>Пример 202:</b> (2S,3R)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 203 и Промежуточного соединения 137) Система В, 0,91 мин, МН<sup>+</sup> = 497, Выход: 156 мг, 76%</p>	
<p><b>Пример 203:</b> (2S,3R)-циклопентил 2-(((1-(2-(диметиламино)этил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из: Промежуточное соединение 206 и Промежуточное соединение 137) Система В, 0,86 мин, МН<sup>+</sup> = 496, Выход: 163 мг, 79%</p>	
<p><b>Пример 204:</b> (2S,3R)-неопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из: Промежуточное соединение 203 и Промежуточное соединение 10) Система В, 0,98 мин, МН<sup>+</sup> = 499, Выход: 133 мг, 64%</p>	
<p><b>Пример 205:</b> (2S,3R)-неопентил-2-(((1-(2-(диметиламино)этил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из: Промежуточное соединение 206 и Промежуточное соединение 10) Система В, 0,92 мин, МН<sup>+</sup> = 498, Выход: 164 мг, 79%</p>	
<p><b>Пример 206:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из: Промежуточное соединение 198 и Промежуточное соединение 11) Система В, 0,93 мин, МН<sup>+</sup> = 455, Выход: 59 мг, 51%</p>	

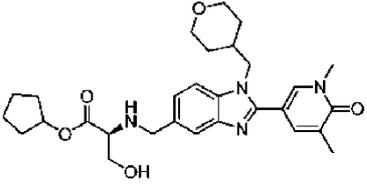
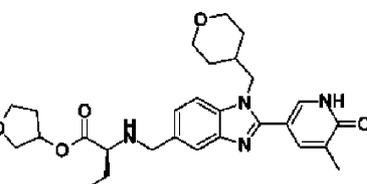
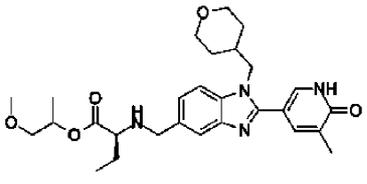
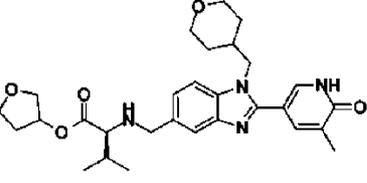
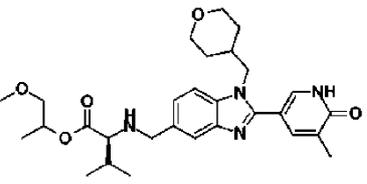
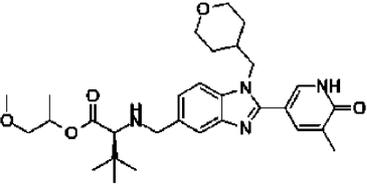
<p><b>Пример 207:</b> (S)-циклопентил-3-метокси-2-(((1-метил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноат (получен из: Промежуточное соединение 208 и Промежуточное соединение 196) Система В, 0,89 мин, <math>MH^+</math> = 439, Выход: 18 мг, 7,3%</p>	
<p><b>Пример 208:</b> (2S,3R)-неопентил-3-гидрокси-2-(((1-метил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 208 и Промежуточного соединения 10) Система В, 0,90 мин, <math>MH^+</math> = 441, Выход: 24 мг, 9,7%</p>	
<p><b>Пример 209:</b> (2S,3R)-изобутил-3-гидрокси-2-(((1-метил-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 208 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,84 мин, <math>MH^+</math> = 427, Выход: 24 мг, 10%</p>	
<p><b>Пример 210:</b> (S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилбутаноат (получен из Промежуточного соединения 198 и Промежуточное соединение 283) Система В, 0,93 мин, <math>MH^+</math> = 467, Выход: 15 мг, 7%</p>	
<p><b>Пример 211:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 203 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,91 мин, <math>MH^+</math> = 485, Выход: 106 мг, 53%</p>	
<p><b>Пример 212:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 116 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксибутаноата (доступен в продаже)) Система В, 0,89 мин, <math>MH^+</math> = 525, Выход: 67 мг, 62%</p>	

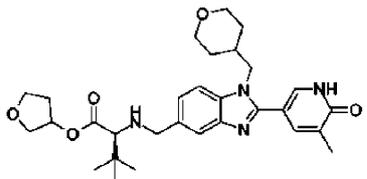
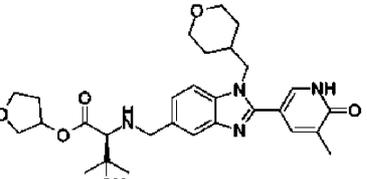
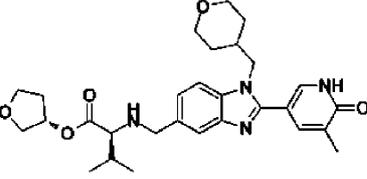
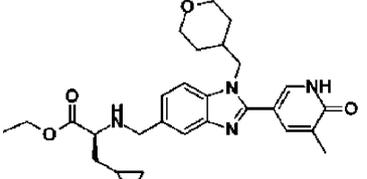
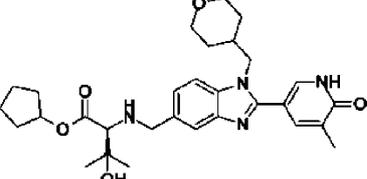
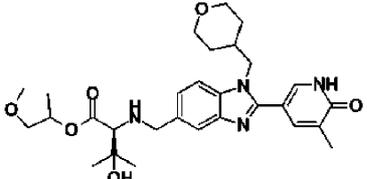
<p><b>Пример 213:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 212 и Промежуточного соединения 11) Система С, 0,59, МН<sup>+</sup> = 525, Выход: 88 мг, 45%</p>	
<p><b>Пример 214:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из: Промежуточное соединение 116 и Промежуточное соединение 40) Система В, 0,71 мин, МН<sup>+</sup> = 539, Выход: 3,2 мг, 4,3%</p>	
<p><b>Пример 215:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 215 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,96 мин, МН<sup>+</sup> = 499, Выход: 53 мг, 48%</p>	
<p><b>Пример 216:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат  <sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.12 (d, J = 6,3 Гц, 3 Н), 1.53 (d, J = 7,1 Гц, 3 Н), 1.79 - 1.87 (m, 1 Н), 2.07 - 2.16 (m, 4 Н), 3.15 (s, 3 Н), 3.54 (s, 3 Н), 3.65 - 3.87 (m, 9 Н), 3.91 (d, J = 13,1 Гц, 1 Н), 4.00 (t, J = 9,9 Гц, 1 Н), 4.69 - 4.80 (m, 2 Н), 5.21 - 5.27 (m, 1 Н), 7.18 (dd, J = 8,3, 1,3 Гц, 1 Н), 7.54 (s, 1 Н), 7.60 - 7.65 (m, 1 Н), 7.69 (d, J = 8,3 Гц, 1 Н), 8.00 (d, J = 2,3 Гц, 1 Н) (получен из Промежуточного соединения 215 и Промежуточного соединения 40) Система В, 0,76 мин, без МН<sup>+</sup></p>	

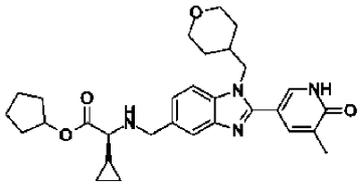
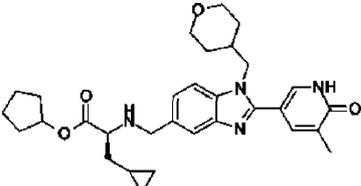
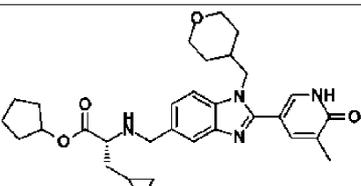
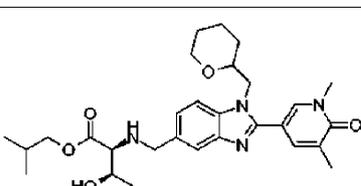
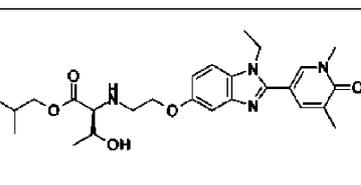
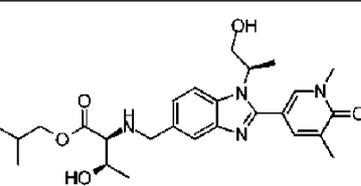
<p><b>Пример 217:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 215 и Промежуточного соединения 196) Система В, 1,02 мин, МН<sup>+</sup> = 511, Выход: 152 мг, 72%</p>	
<p><b>Пример 218:</b> (2S,3R)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 215 и Промежуточного соединения 137) Система В, 0,96, МН<sup>+</sup> = 511, Выход: 121 мг, 57%</p>	
<p><b>Пример 219:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 215 и Промежуточного соединения 31) Система В, 0,88 мин, МН<sup>+</sup> = 485, Выход: 56 мг, 52%</p>	
<p><b>Пример 220:</b> (2S,3R)-(S)-втор-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 116 и Промежуточного соединения 34) Система В, 0,89 мин, МН<sup>+</sup> = 525, Выход: 34 мг, 48%</p>	
<p><b>Пример 221:</b> (2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 116 и Промежуточного соединения 32) Система В, 0,90 мин, МН<sup>+</sup> = 523, Выход: 232 мг, 65%</p>	

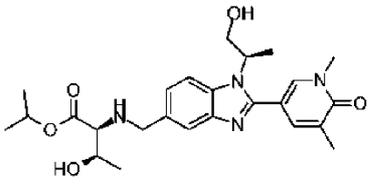
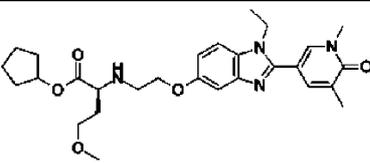
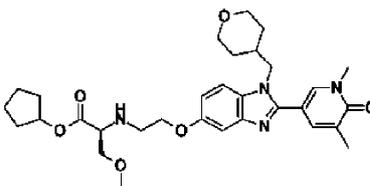
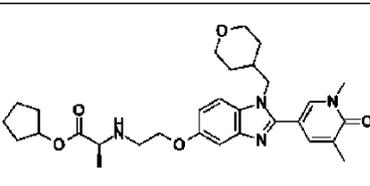
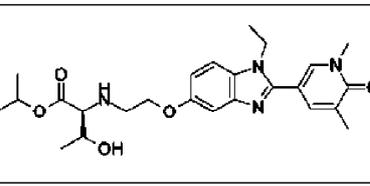
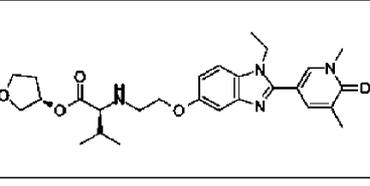
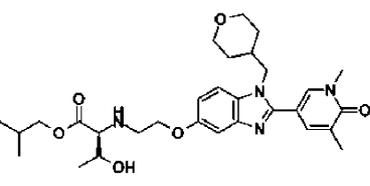
<p><b>Пример 222:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 218 и Промежуточного соединения 31) Система В, 0,87 мин, <math>MH^+</math> = 485, Выход: 61 мг, 61%</p>	
<p><b>Пример 223:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 218 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,96 мин, <math>MH^+</math> = 499, Выход: 80 мг, 52%</p>	
<p><b>Пример 224:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из: Промежуточное соединение 114 и Промежуточное соединение 40) Система В, 0,75 мин, <math>MH^+</math> = 525, Выход: 231 мг, 77%</p>	
<p><b>Пример 225:</b> (2R,3S)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 212 и Промежуточного соединения 31) Система J, 0,91 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 2,08 г 72%</p>	
<p><b>Пример 226:</b> (2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 114 и Промежуточного соединения 32) Система J, 0,90 мин, <math>MH^+</math> = 509, Выход: 50 мг, 14%</p>	

<p><b>Пример 227:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойная кислота (получен из Промежуточного соединения 215 и (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропанойной кислоты гидрохлорида (доступен в продаже)) Система J, 0,99 мин, <math>MH^+</math> = 499, Выход: 21 мг, 24%</p>	
<p><b>Пример 228:</b> (2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойная кислота (получен из Промежуточного соединения 221 и Промежуточного соединения 32) Система J, 0,88 мин, <math>MH^+</math> = 509, Выход: 312 мг, 60%</p>	
<p><b>Пример 229:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойная кислота (получен из Промежуточного соединения 221 и Промежуточного соединения 31) Система J, 0,85 мин, <math>MH^+</math> = 497, Выход: 236 мг, 42%</p>	
<p><b>Пример 230:</b> (2S,3R)-циклобутил-2-(((1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойная кислота (получен из Промежуточного соединения 224 и Промежуточного соединения 32) Система J, 0,95 мин, <math>MH^+</math> = 529, Выход: 147 мг, 76%</p>	
<p><b>Пример 231:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойная кислота (получен из Промежуточного соединения 224 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропанойной кислоты (доступен в продаже)) Система J, 0,98 мин, <math>MH^+</math> = 529, Выход: 67 мг, 47%</p>	
<p><b>Пример 232:</b> (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропанойная кислота (получен из Промежуточного соединения 221 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропанойной кислоты (доступен в продаже)) Система J, 0,91 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 93 мг, 40%</p>	

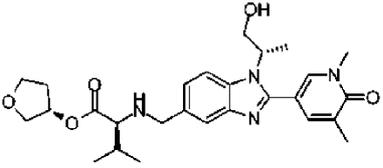
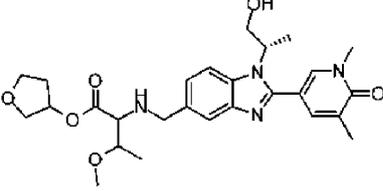
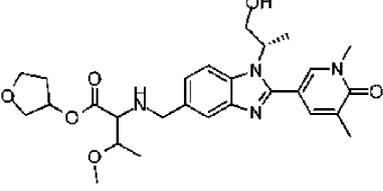
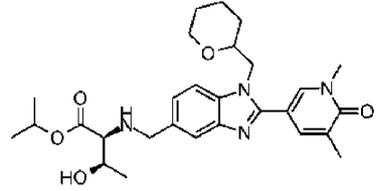
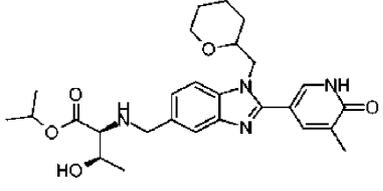
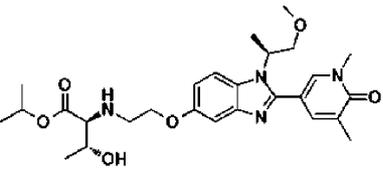
<p><b>Пример 233:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из: Промежуточное соединение 116 и Промежуточное соединение 276) Система J, 0,89 мин, МН<sup>+</sup> = 523, Выход: 142 мг, 76%</p>	
<p><b>Пример 234:</b> (2S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 35) Система В, 0,90 мин, МН<sup>+</sup> = 509, Выход: 154 мг, 89%</p>	
<p><b>Пример 235:</b> (2S)-1-метоксипропан-2-ил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 37) Система В, 0,86 мин, МН<sup>+</sup> = 511, Выход: 140 мг, 80%</p>	
<p><b>Пример 236:</b> (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 5) Система В, 0,88 мин, МН<sup>+</sup> = 523, Выход: 84 мг, 47%</p>	
<p><b>Пример 237:</b> (2S)-1-метоксипропан-2-ил 3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 41) Система В, 0,96 мин, МН<sup>+</sup> = 525, Выход: 96 мг, 54%</p>	
<p><b>Пример 238:</b> (2S)-1-метоксипропан-2-ил-3,3-диметил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 43) Система В, 1,05 мин, МН<sup>+</sup> = 539, Выход: 92 мг, 50%</p>	

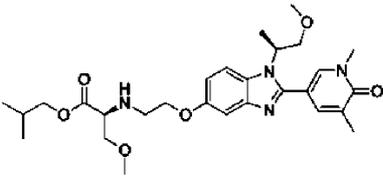
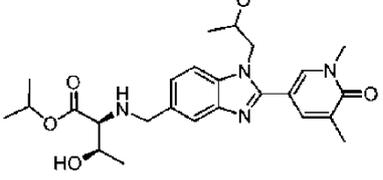
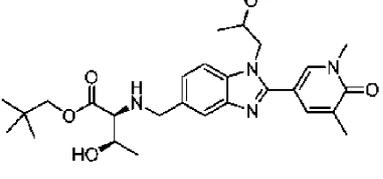
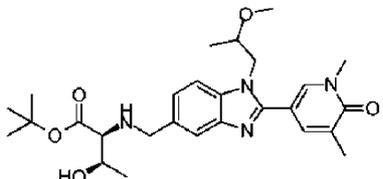
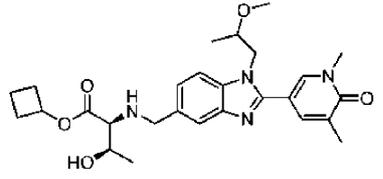
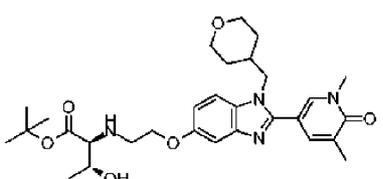
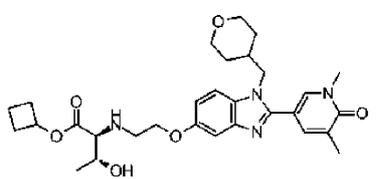
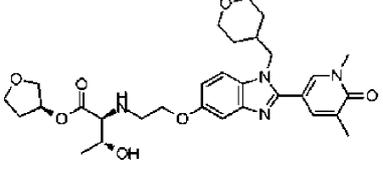
<p><b>Пример 239:</b> (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-3,3-диметил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 45) Система В, 0,96 мин, <math>MH^+</math> = 537, Выход: 130 мг, 71%</p>	
<p><b>Пример 240:</b> (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-3-гидрокси-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 47) Система В, 0,73 мин, <math>MH^+</math> = 539, Выход: 33 мг, 18%</p>	
<p><b>Пример 241:</b> (S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151) и Промежуточного соединения 49) Система В, 0,87 мин, <math>MH^+</math> = 523, Выход: 99 мг, 56%</p>	
<p><b>Пример 242:</b> (S)-этил-3-циклопропил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноат (получен из: Промежуточное соединение 151 и гидрохлорид (S)-этил-2-амино-3-циклопропилпропаноата (доступен в продаже)) Система В, 0,93 мин, <math>MH^+</math> = 493, Выход: 37 мг, 53%</p>	
<p><b>Пример 243:</b> (S)-циклопентил-3-гидрокси-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 47) Система В, 0,93 мин, <math>MH^+</math> = 537, Выход: 36 мг, 20%</p>	
<p><b>Пример 244:</b> (2S)-1-метоксипропан-2-ил-3-гидрокси-3-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 53) Система В, 0,81 мин, <math>MH^+</math> = 541, Выход: 42 мг, 23%</p>	

<p><b>Пример 245:</b> (S)-циклопентил-2-циклопропил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)ацетат (Получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 55) Система В, 1,00 мин, МН<sup>+</sup> = 519, Выход: 61 мг, 60%</p>	
<p><b>Пример 246:</b> (S)-циклопентил-3-циклопропил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 57) Система В, 1,08 мин, МН<sup>+</sup> = 533, Выход: 48 мг, 45%</p>	
<p><b>Пример 247:</b> (R)-циклопентил-3-циклопропил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 151 и Промежуточного соединения 59) Система В, 1,08 мин, МН<sup>+</sup> = 533, Выход: 57 мг, 54%</p>	
<p><b>Пример 248:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 225 и Промежуточного соединения 11) Система А, 0,67 мин, МН<sup>+</sup> = 525, Выход: 138 мг, 58%</p>	
<p><b>Пример 249:</b> (2S,3R)-изобутил-2-((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 228 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,96 мин, МН<sup>+</sup> = 485, Выход: 4,3 мг, 5,9%</p>	
<p><b>Пример 250:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 233 и Промежуточного соединения 11) Система В, 0,85 мин, МН<sup>+</sup> = 485, Выход: 59 мг, 40%</p>	

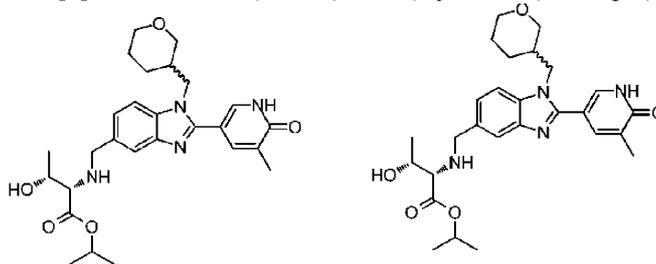
<p><b>Пример 251:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 233 и Промежуточного соединения 31) Система В, 0,77 мин, МН<sup>+</sup> = 471, Выход: 80 мг, 55%</p>	
<p><b>Пример 252:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-4-метоксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 228 и Промежуточного соединения 23) Система В, 1,04 мин, МН<sup>+</sup> = 511, Выход: 12 мг, 10%</p>	
<p><b>Пример 253:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-метоксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 261 и Промежуточного соединения 196) Система В, 0,99 мин, МН<sup>+</sup> = 567, Выход: 9 мг, 16%</p>	
<p><b>Пример 254:</b> (S)-циклопентил-2-(((2-(2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)пропаноат (получен из Промежуточного соединения 261 и Промежуточного соединения 61) Система В, 1,00 мин, МН<sup>+</sup> = 537, Выход: 15 мг, 13%</p>	
<p><b>Пример 255:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 228 и Промежуточного соединения 31) Система В, 0,88 мин, МН<sup>+</sup> = 471, Выход: 12 мг, 10%</p>	
<p><b>Пример 256:</b> (S)-((S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-этил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-метилбутаноат (получен из Промежуточного соединения 228 и Промежуточного соединения 49) Система В, 0,95 мин, МН<sup>+</sup> = 497, Выход: 13 мг, 11%</p>	
<p><b>Пример 257:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из: Промежуточное соединение 261 и Промежуточное соединение 11) Система В, 0,93 мин, МН<sup>+</sup> = 555, Выход: 21 мг, 18%</p>	

<p><b>Пример 258:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 261 и Промежуточного соединения 31) Система В, 0,85 мин, МН<sup>+</sup> = 541, Выход: 24 мг, 21%</p>	
<p><b>Пример 259:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 236 и Промежуточного соединения 11) Система А, 0,51 мин, МН<sup>+</sup> = 485, Выход: 50 мг, 34%</p>	
<p><b>Пример 260:</b> (S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилбутаноат (получен из Промежуточного соединения 233 и Промежуточного соединения 49) Система В, 0,83 мин, МН<sup>+</sup> = 497, Выход: 47 мг, 31%</p>	
<p><b>Пример 261:</b> (S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилбутаноат (получен из Промежуточного соединения 278 и Промежуточного соединения 49) Система I, 0,41 мин, МН<sup>+</sup> = 483, Выход: 50 мг, 32%</p>	
<p><b>Пример 262:</b> (2S,3R)-изобутил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 245 и Промежуточного соединения 11) Система I, 0,62 мин, МН<sup>+</sup> = 511, Выход: 49 мг, 34%</p>	
<p><b>Пример 263:</b> (S)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилбутаноат (получен из Промежуточного соединения 236 и Промежуточного соединения 12) Система I, 0,54 мин, МН<sup>+</sup> = 469, Выход: 58 мг, 40%</p>	

<p><b>Пример 264:</b> (S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилбутаноат (получен из Промежуточного соединения 236 и Промежуточного соединения 49) Система I, 0,46 мин, <math>MH^+</math> = 497, Выход: 26 мг, 17%</p>	
<p><b>Пример 265а:</b> тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксибутаноат, Диастереоизомер 1 (получен из Промежуточного соединения 236 и Промежуточного соединения 9) Система I, 0,44 мин, <math>MH^+</math> = 513, Выход: 4,4 мг, 2,8%</p>	
<p><b>Пример 265b:</b> тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксибутаноат, Диастереоизомер 2 (получен из Промежуточного соединения 236 и Промежуточного соединения 9) Система J, 0,77 мин, <math>MH^+</math> = 513, Выход: 35 мг, 22%</p>	
<p><b>Пример 266:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 225 и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,60 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход: 85 мг, 30%</p>	
<p><b>Пример 267:</b> (2S,3R)-изопропил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (получен из Промежуточного соединения 245 и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,58 мин, <math>MH^+</math> = 497, Выход: 132 мг, 47%</p>	
<p><b>Пример 268:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из Промежуточного соединения 247 и Промежуточного соединения 31) Система J, 0,97 мин, <math>MH^+</math> = 515, Выход: 7 мг, 7%</p>	

<p><b>Пример 269:</b> (S)-изобутил 2-((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(S)-1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-метоксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 247 и Промежуточного соединения 66) Система J, 1,09 мин, <math>MH^+</math> = 529, Выход: 8 мг, 8%</p>	
<p><b>Пример 270:</b> (2S,3R)-изопропил-2-((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 256 и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,54 мин, <math>MH^+</math> = 485, Выход: 36 мг, 13%</p>	
<p><b>Пример 271:</b> (2S,3R)-неопентил-2-((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 256 и Промежуточного соединения 10) Система I, 0,65 мин, <math>MH^+</math> = 513, Выход: 311 мг, 82%</p>	
<p><b>Пример 272:</b> (2S,3R)-<i>tert</i>-бутил-2-((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 256 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>tert</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата (доступен в продаже)) Система I, 0,59 мин, <math>MH^+</math> = 499, Выход: 311 мг, 82%</p>	
<p><b>Пример 273:</b> (2S,3R)-циклобутил-2-((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 256 и Промежуточного соединения 32) Система I, 0,57 мин, <math>MH^+</math> = 497, Выход: 290 мг, 66%</p>	
<p><b>Пример 274:</b> (2S,3R)-<i>tert</i>-бутил-2-((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 261 и гидрохлорида (2S,3R)-<i>tert</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата (доступен в продаже)) Система J, 0,96 мин, <math>MH^+</math> = 545, Выход: 25 мг, 17%</p>	
<p><b>Пример 275:</b> (2S,3R)-циклобутил-2-((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 261 и Промежуточного соединения 32) Система J, 0,93 мин, <math>MH^+</math> = 553, Выход: 9,2 мг, 3,3%</p>	
<p><b>Пример 276:</b> (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил 2-((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксипропаноат (получен из Промежуточного соединения 261 и Промежуточного соединения 40) Система J, 0,79 мин, <math>MH^+</math> = 569, Выход: 170 мг, 12%</p>	

Примеры 108a и 108b. (2S,3R)-Изопропил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (Изомер 1) и (2S,3R)-изопропил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (Изомер 2):



Изомер 1

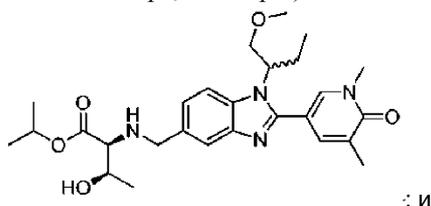
Изомер 2

Рацемический (2S,3R)-изопропил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (для получения см. пример 108, 120 мг) выделяли посредством хиральной HPLC. Очистку посредством HPLC осуществляли на колонке Chiralcel OD-H (Lot. No. ODH11158-01, 250×30 мм). Очистку осуществляли с использованием 30%-ного EtOH в гептане со скоростью потока 30 мл/мин. УФ-детектирование при 215 нм. Первый элюированный энантиомер собирали и фракции упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения "Изомер 1", пример 108a (41 мг). Второй элюированный энантиомер собирали и фракции упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения "Изомер 2", пример 108b (38 мг).

Изомер 1: LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,85$  мин;  $MH^+ = 497$ .

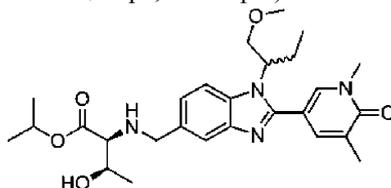
Изомер 2: LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,85$  мин;  $MH^+ = 497$ .

Пример 130a. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, Изомер 1)



; и

Пример 130b. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, Изомер 2)



Образец (рац)-(2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноата (для получения см. пример 130, 290 мг) выделяли посредством хиральной хроматографии с использованием колонки 30 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесь 60% EtOH/гептан при скорости потока 30 мл/мин. Подходящие фракции для каждого изомера объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений:

Пример 130a: изомер 1 (107 мг).

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,59$  мин;  $MH^+ = 499$ .

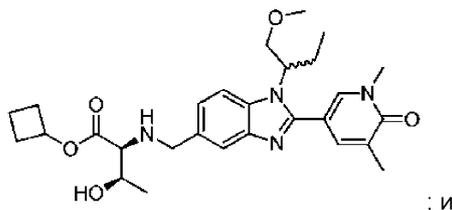
Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесь 60% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%.

Пример 130b: изомер 2 (96 мг).

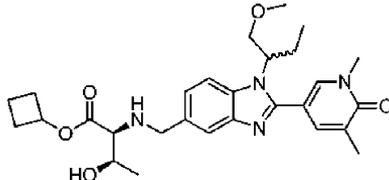
LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,59$  мин;  $MH^+ = 499$ .

Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесь 60% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота =98,5%.

Пример 131a. (2S,3R)-Циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, Изомер 1)



Пример 131b. (2S,3R)-Циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, Изомер 2)



Образец (рац)-(2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноата (для получения см. пример 131, 300 мг) выделяли посредством хиральной хроматографии с использованием колонки 30 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесь 10% EtOH/гептан при скорости потока 30 мл/мин. Подходящие фракции для каждого изомера объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений:

Пример 131a: изомер 1 (58 мг).

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,61$  мин;  $\text{MH}^+ = 511$ .

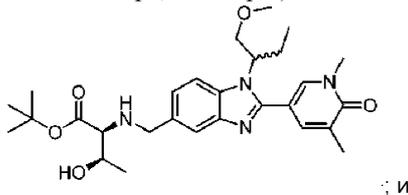
Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесь 10% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота =97,3%.

Пример 131b: изомер 2 (92 мг).

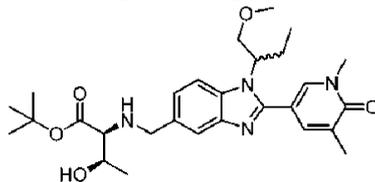
LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,61$  мин;  $\text{MH}^+ = 511$ .

Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесь 10% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%.

Пример 132a. (2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, Изомер 1)



Пример 132b. (2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, Изомер 2)



Образец (рац)-(2S,3R)-трет-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метоксибутан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноата (для получения см. пример 132, 50 мг) выделяли посредством хиральной хроматографии с использованием колонки 30 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесь 70% EtOH/гептан при скорости потока 30 мл/мин. Подходящие фракции для каждого изомера объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений

Пример 132a: изомер 1 (18 мг).

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,62$  мин;  $\text{MH}^+ = 513$ .

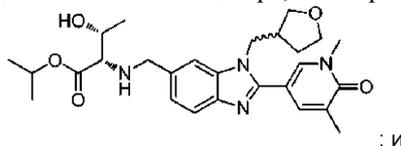
Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 70% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота =97,3%.

Пример 132b: изомер 2 (14 мг).

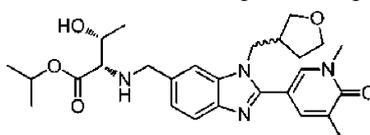
LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,62$  мин;  $\text{MH}^+ = 513$ .

Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 10% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%.

Пример 133a. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, Изомер 1)



Пример 133b. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, Изомер 2)



Образец (рац)-(2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноата (для получения см. пример 133, 285 мг) выделяли посредством хиральной хроматографии с использованием колонки 30 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 50% EtOH/гептан при скорости потока 25 мл/мин. Подходящие фракции для каждого изомера объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений

Пример 133a: изомер 1 (159 мг).

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,84$  мин;  $\text{MH}^+ = 497$ .

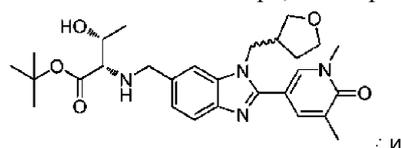
Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 70% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%.

Пример 133b: изомер 2 (145 мг).

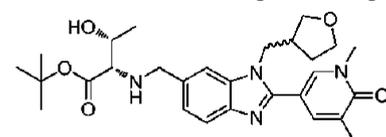
LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,84$  мин;  $\text{MH}^+ = 497$ .

Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 70% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота = 99,2%.

Пример 134a. (2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-S-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-S-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, Изомер 1)



Пример 134b. (2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-S-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-S-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, Изомер 2)



Образец (рац)-(2S,3R)-трет-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноата (для получения см. пример 134, 200 мг) выделяли посредством хиральной хроматографии с использованием колонки 30 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 50% EtOH/гептан при скорости потока 25 мл/мин. Подходящие фракции для каждого изомера объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 134a: изомер 1 (100 мг).

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,84$  мин;  $\text{MH}^+ = 511$ .

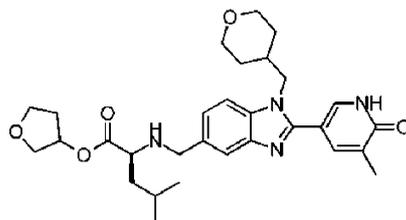
Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 70% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%.

Пример 134b: изомер 2 (85 мг).

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,91$  мин;  $\text{MH}^+ = 511$ .

Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 70% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота = 99,5%.

Примеры 139a и 139b. (S)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат и (S)-(R)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат:



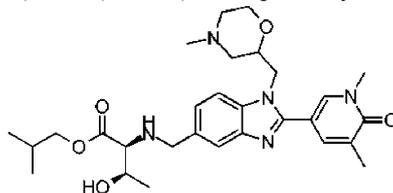
Пример 139 (85 мг) растворяли в смеси этанол/гептан (1:1, 1 мл) и очищали посредством хиральной хроматографии (стационарная фаза: Chiralpak IA, подвижная фаза: гептан/этанол) (N28112-60). Объединенные фракции, содержащие чистый изомер 1 (пример 139a), концентрировали в вакууме с получением чистого изомера 1 в виде бесцветного твердого вещества (25 мг).

LCMS (Система B):  $t_{\text{RET}} = 0,92$  мин,  $\text{MH}^+ = 537$ .

Объединенные фракции, содержащие чистый изомер 2 (пример 139b), концентрировали в вакууме с получением чистого изомера 2 в виде бесцветного твердого вещества (45 мг).

LCMS (Система B):  $t_{\text{RET}} = 0,93$  мин,  $\text{MH}^+ = 537$ .

Примеры 162a и 162b. (2S,3H)-Изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((R)-4-метилморфолин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат и (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-4-метилморфолин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат:



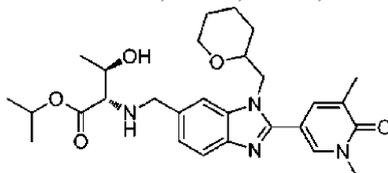
Пример 162 (26 мг) растворяли в этаноле (1 мл) и очищали посредством хиральной хроматографии (стационарная фаза: Chiralcel OD-H, подвижная фаза: 60% гептан/40% этанол) (N31661-32). Объединенные фракции, содержащие чистый изомер, концентрировали в вакууме, с получением чистого Изомера 1 (пример 162a) в виде бесцветного твердого вещества (11 мг).

LCMS (Система B):  $t_{\text{RET}} = 0,88$  мин,  $\text{MH}^+ = 540$ .

Стационарная фаза: Chiralcel OD-H, подвижная фаза: 60% гептан/40% этанол) (N31661-32). Объединенные фракции, содержащие чистый изомер, концентрировали в вакууме, с получением чистого Изомера 2 (пример 162b) в виде бесцветного твердого вещества (11 мг).

LCMS (Система B):  $t_{\text{RET}} = 0,87$  мин,  $\text{MH}^+ = 540$ .

Примеры 174a и 174b. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат - диастереомер 1 и (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат - диастереомер 2:



Пример 174 (203 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и очищали посредством хиральной хроматографии (стационарная фаза Chiralpak AD-H, подвижная фаза 40%EtOH/гептан).

Объединенные фракции упаривали в вакууме с получением чистого диастереомера 1 (пример 174a) в виде бесцветного твердого вещества (81 мг). HPLC-UV: RT ~8,2 мин, более 99,5% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

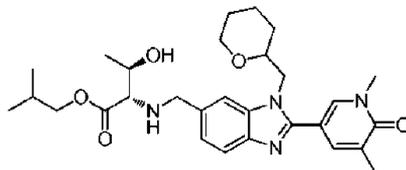
LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,57$  мин,  $\text{MH}^+ = 511$ .

Объединенные фракции упаривали в вакууме с получением чистого диастереомера 2 (пример 174b) в виде бесцветного твердого вещества (99 мг). HPLC-UV: RT~15,0 мин, 99,3% изомерной чистоты со-

гласно площади HPLC при 215 нм.

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,58$  мин,  $\text{MH}^+ = 511$ .

Примеры 175а и 175b. (2S,3R)-Изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат - диастереоизомер 2 и (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат - диастереоизомер 1:



Пример 175 (220 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и очищали посредством хиральной хроматографии (стационарная фаза: Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 40% EtOH/гептан). Объединенные фракции, содержащие чистый диастереоизомер 1, концентрировали в вакууме с получением чистого диастереомера 1 (пример 175а) в виде бесцветного твердого вещества (91 мг).

HPLC-UV: RT около 8,3 мин, более 95% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

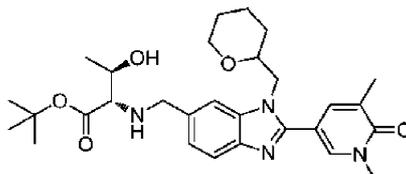
LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,63$  мин,  $\text{MH}^+ = 525$ .

Объединенные фракции, содержащие диастереоизомер 2, концентрировали в вакууме с получением чистого диастереомера 2 (пример 175b) в виде бесцветного твердого вещества (89 мг).

HPLC-UV: RT около 12,4 мин, более 95% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,63$  мин,  $\text{MH}^+ = 525$ .

Примеры 178а и 178b. (2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат - диастереоизомер 1 и (2S,3R)-трет-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат - диастереоизомер 2:



Пример 178 (100 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и очищали посредством хиральной хроматографии (стационарная фаза: Chiralpak AD-H, подвижная фаза: 40%EtOH/гептан). Объединенные фракции, содержащие чистый диастереоизомер 1, концентрировали в вакууме с получением чистого диастереомера 1 в виде бесцветного твердого вещества (50 мг).

HPLC-UV: RT ~8,1 мин, более 99,5% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

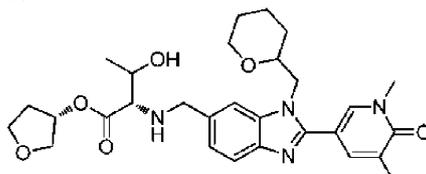
LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,61$  мин,  $\text{MH}^+ = 525$ .

Объединенные фракции, содержащие чистый диастереоизомер 2, концентрировали в вакууме с получением чистого диастереомера 2 в виде бесцветного твердого вещества (41 мг).

HPLC-UV: RT ~17,7 мин, приблизительно более 99,5% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,61$  мин,  $\text{MH}^+ = 525$ .

Примеры 180а и 180b. (2S,3R)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат - диастереоизомер 1 и (2S,3R)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат - диастереоизомер 2:



Пример 180 (140 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и очищали посредством хиральной хроматографии (стационарная фаза: Chiralcel OD-H, подвижная фаза: 30% EtOH/гептан). Объединенные фракции, содержащие чистый диастереоизомер 1 (пример 180а), концентрировали в вакууме с получением чистого диастереомера 1 в виде бесцветного твердого вещества (64 мг).

HPLC-UV: RT ~6,2 мин, более 99,5% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

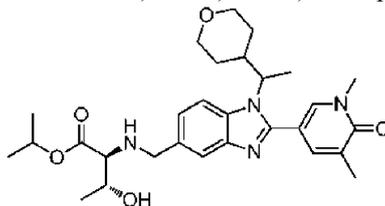
LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,52$  мин,  $\text{MH}^+ = 539$ .

Объединенные фракции, содержащие чистый диастереомер 2 (пример 180b), концентрировали в вакууме с получением чистого диастереомера 2 в виде бесцветного твердого вещества (64 мг).

HPLC-UV: RT ~9,8 мин, приблизительно больше 99,5% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,52$  мин,  $\text{MH}^+ = 539$ .

Примеры 181a и 181b. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереомер 1 и (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереомер 2:



Пример 181 (107 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и очищали посредством хиральной хроматографии (стационарная фаза: Chiralpak AD-H, подвижная фаза: EtOH).

Объединенные фракции, содержащие чистый изомер 1, концентрировали в вакууме с получением чистого изомера 1 в виде бесцветного твердого вещества (48 мг).

HPLC-UV: RT ~8,4 мин, более 99,5% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

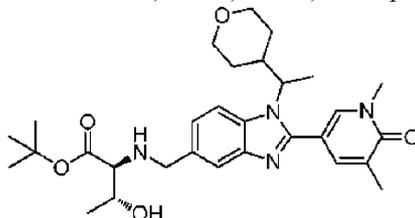
LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,55$  мин,  $\text{MH}^+ = 525$ .

Объединенные фракции, содержащие чистый изомер 2, концентрировали в вакууме с получением чистого изомера 2 в виде бесцветного твердого вещества (36 мг).

HPLC-UV: RT ~11,4 мин, приблизительно 99,1% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,56$  мин,  $\text{MH}^+ = 525$ .

Примеры 182a и 182b. (2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереомер 1 и (2S,3R)-трет-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереомер 2:



Пример 182 (приблизительно 56 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и очищали посредством хиральной хроматографии (стационарная фаза: Chiralpak IC, подвижная фаза: EtOH).

Объединенные фракции, содержащие чистый изомер 1, концентрировали в вакууме с получением чистого изомера 1 в виде бесцветного твердого вещества (27 мг).

HPLC-UV: RT ~19,5 мин, более 99,5% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

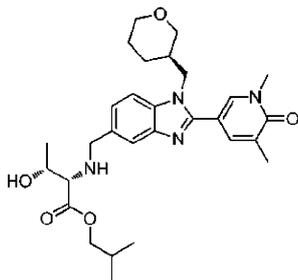
LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,59$  мин,  $\text{MH}^+ = 539$ .

Объединенные фракции, содержащие чистый изомер 2, концентрировали в вакууме с получением чистого изомера 2 в виде бесцветного твердого вещества (29 мг).

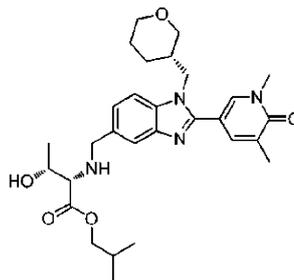
HPLC-UV: RT ~25,5 мин, более 99,5% изомерной чистоты согласно площади HPLC при 215 нм.

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,56$  мин,  $\text{MH}^+ = 539$ .

Примеры 213а и 213b. (2S,3R)-Изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат и (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат:



Пример 213а



Пример 213b

Образец (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата (для получения см. пример 213, 125 мг) очищали посредством хиральной хроматографии на колонке Chiralpak IA (250×430 мм, 5 мкм), скорость потока: 40 мл/мин, детектирование: UV DAD (250 нм (ширина полосы 80 нм, референс 375 нм (ширина полосы 50 нм))). Элюировали смесью 50:50 ацетонитрила, содержащего 0,2% об./об. изопропиламина, и пропан-2-ола, содержащего 0,2% об./об. изопропиламина. Подходящие фракции объединяли и упаривали в токе азота с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 213а. Изомер 1 (52 мг).

Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром Chiralpak IA (250×4,6 мм, 5 мкм), скорость потока: 1 мл/мин, детектирование: UV DAD (250 нм (ширина полосы 40 нм, референс 375 нм (ширина полосы 50 нм))). Элюировали смесью 50:50 ацетонитрила, содержащего 0,2% об./об. изопропиламина, и пропан-2-ола, содержащего 0,2% об./об. изопропиламина. Хиральная чистота составляла более 99,5%.

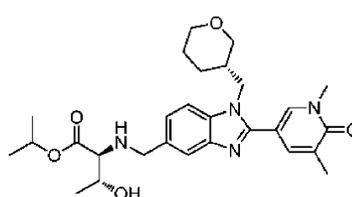
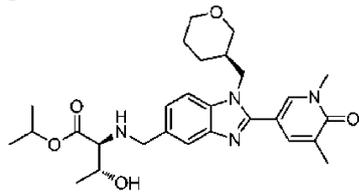
LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,99$  мин;  $MH^+ = 525$ .

Пример 213b. Изомер 2 (53 мг).

Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром Chiralpak IA (250×4,6 мм, 5 мкм), скорость потока: 1 мл/мин, детектирование: UV DAD (250 нм (ширина полосы 40 нм, референс 375 нм (ширина полосы 50 нм))). Элюировали смесью 50:50 ацетонитрила, содержащего 0,2% об./об. изопропиламина, и пропан-2-ола, содержащего 0,2% об./об. изопропиламина. Хиральная чистота составляла 99,7%.

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,99$  мин;  $MH^+ = 525$ .

Примеры 225а и 225b. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат, "R-диастереоизомер" и (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат, "S-диастереоизомер":

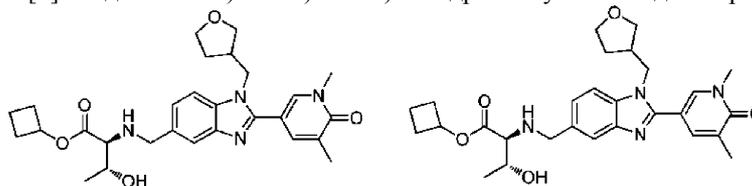


Рацемический (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (для получения см. пример 225, 2,1 г) разделяли посредством хиральной HPLC. Очистку HPLC осуществляли с помощью колонки Chiralpak ID (кат. № ID12179-01, 250×30 мм). Очистку осуществляли с использованием 80%-ного EtOH в циклогексане с добавленным 0,2% IPA, со скоростью потока 30 мл/мин. УФ-детектирование при 215 нм. Первый элюированный энантиомер собирали и фракции упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения "R-диастереоизомер", пример 225а (858 мг). Первый элюированный энантиомер собирали и фракции упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения "S-диастереоизомер", пример 225b (836 мг).

Диастереоизомер 1: LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,91$  мин;  $MH^+ = 511$ .

Диастереоизомер 2: LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,90$  мин;  $MH^+ = 511$ .

Примеры 228a и 228b. (2S,3R)-Циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереомер 1 и (2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереомер 2:



Диастереоизомер 1

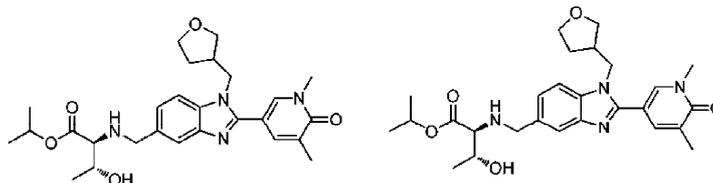
Диастереоизомер 2

Рацемический (2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (для получения см. пример 228, 250 мг) разделяли посредством хиральной HPLC. Очистку HPLC осуществляли на колонке Chiralpak AD-H (кат. № ADH12143-01, 250×30 мм). Очистку осуществляли с использованием 100% EtOH при скорости потока 25 мл/мин. УФ-детектирование при 215 нм. Первый элюированный энантиомер собирали и фракции упаривали при пониженном давлении. Образец очищали посредством MDAР (способ B). Фракции объединяли, упаривали при пониженном давлении и сушили в вакуумной печи в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения "диастереоизомер 1" (98 мг). Второй элюированный энантиомер собирали и фракции упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения "диастереоизомер 2" (90 мг).

Диастереоизомер 1: LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,52$  мин;  $MH^+ = 509$ .

Диастереоизомер 2: LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,52$  мин;  $MH^+ = 509$ .

Примеры 229a и 229b. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереоизомер 1 и (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереоизомер 2:



Диастереоизомер 1

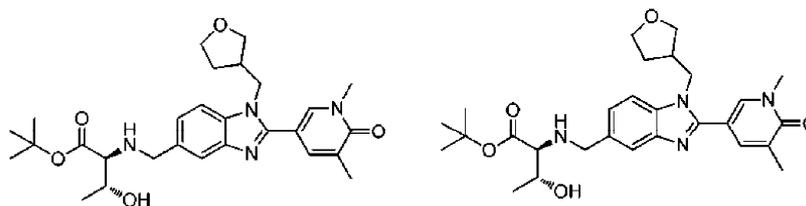
Диастереоизомер 2

Рацемический (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (для получения см. пример 229, 200 мг) разделяли посредством хиральной HPLC. Очистку HPLC осуществляли на колонке Chiralpak AD-H (кат. № ADH12143-01, 250×30 мм). Очистку осуществляли с использованием 100% EtOH со скоростью потока 25 мл/мин. УФ-детектирование при 215 нм. Первый элюированный энантиомер собирали и фракции упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения "диастереоизомер 1", пример 229a (21 мг). Второй элюированный энантиомер собирали и фракции упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения "диастереоизомер 2", пример 229b (20 мг).

Диастереоизомер 1: LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,86$  мин;  $MH^+ = 497$ .

Диастереоизомер 2: LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,86$  мин;  $MH^+ = 497$ .

Примеры 232a и 232b. (2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереоизомер 1 и (2S,3R)-трет-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереоизомер 2:



Диастереоизомер 1

Диастереоизомер 2

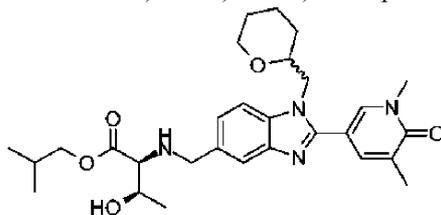
Рацемический (2S,3R)-трет-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат - диастереоизомер 2:

((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (для получения см. пример 232, 80 мг) разделяли посредством хиральной HPLC. Очистку HPLC осуществляли на колонке Chiralpak AD-H (кат. № ADH12143-01, 250×30 мм). Очистку осуществляли с использованием 100% EtOH со скоростью потока 25 мл/мин. УФ-детектирование при 215 нм. Первый элюированный энантиомер собирали и фракции упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения "диастереоизомер 1", пример 232a (21 мг). Второй элюированный энантиомер собирали и фракции упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения "диастереоизомер 2", пример 232b (20 мг).

Диастереомер 1: LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,92$  мин;  $MH^+ = 511$ .

Диастереомер 2: LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,92$  мин;  $MH^+ = 511$ .

Примеры 248a и 248b. (2S,3R)-Изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (энантиомер 1) и (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (энантиомер 2):



Энантиомеры получали в результате хирального разделения примера 248.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл).

20 мкл инъецировали в колонку.

40% EtOH/гептан,  $f=1,0$  мл/мин, длина волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

Колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H кат. № ODH0CE-PD027.

Препаративный способ.

Приблизительно 110 мг растворяли в 1,5 мл EtOH.

1,5 мл раствора инъецировали в колонку.

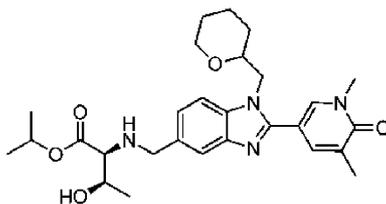
40% EtOH/гептан,  $f=30$  мл/мин, длина волны 215 нм, 4. Ref 550,100

Колонка: 30 мм×25 см Chiralcel OD-H кат. № ODH11158-01.

Энантиомер 1:  $R_t=5,0$  мин, более 99% э.э согласно УФ.

Энантиомер 2:  $R_t=12,0$  мин. более 99% э.э согласно УФ.

Примеры 266a и 266b. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (энантиомер 1) и (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (энантиомер 2):



Энантиомеры получали путем хирального разделения примера 266.

Количество: приблизительно 70 мг.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг растворяли в 50% EtOH/гептан (1 мл).

20 мкл инъецировали в колонку.

30% EtOH/гептан,  $f=1,0$  мл/мин, длина волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

Колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H кат. № ODH0CE-PD027.

Препаративный способ.

Приблизительно 70 мг растворяли в 1 мл EtOH.

1 мл раствора инъецировали в колонку.

30% EtOH/гептан,  $f=30$  мл/мин, длина волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

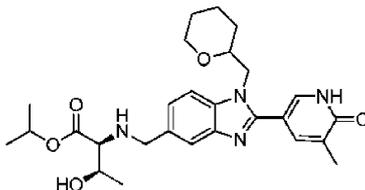
Колонка: 30 мм×25 см Chiralcel OD-H кат. № ODH11158-01.

Энантиомер 1:  $R_t=6,0$  мин, более 99% э.э согласно УФ.

Энантиомер 2:  $R_t=11,5$  мин, более 99% э.э согласно УФ.

Примеры 267a и 267b. (2S,3R)-Изопропил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-

3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (энантиомер 1) и (2S,3R)-изопропил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноат (энантиомер 2):



Энантиомеры получали в результате хирального разделения примера 267.

Количество: приблизительно 120 мг.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг растворяли в смеси 50% EtOH/гептан (1 мл).

20 мкл инъецировали в колонку.

20%EtOH/гептан,  $f=1,0$  мл/мин, длина волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

Колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H кат. № ODH0CE-PD027.

Препаративный способ.

Приблизительно 120 мг растворяли в 1 мл EtOH.

1 мл раствора инъецировали в колонку.

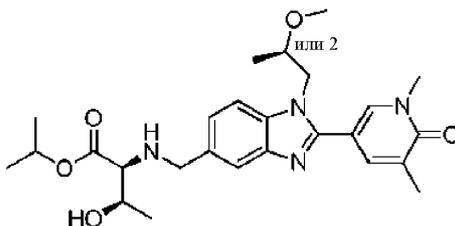
20% EtOH/гептан,  $f=30$  мл/мин, длина волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

Колонка: 30 мм×25 см Chiralcel OD-H кат. № ODH11158-01.

Энантиомер 1:  $R_t=8,5$  мин более 99% э.э согласно УФ.

Энантиомер 2:  $R_t=12,2$  мин более 99% э.э согласно УФ.

Примеры 270а и 270б. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (энантиомер 1) и (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (энантиомер 2):



Энантиомеры получали в результате хирального разделения примера 270.

Количество: приблизительно 150 мг.

Аналитический способ.

Приблизительно 0,5 мг растворяли в смеси 50% EtOH/гептан (1 мл).

20 мкл инъецировали в колонку. 30% EtOH/гептан,  $f=1,0$  мл/мин, длина волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

Колонка: внутренний диаметр 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H кат. № ODH0CE-PD027.

Препаративный способ.

Приблизительно 150 мг растворяли в 2 мл EtOH.

1 мл раствора инъецировали в колонку.

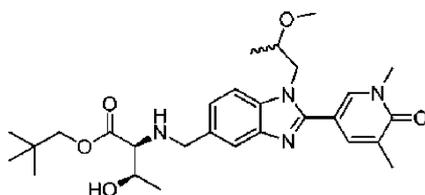
30% EtOH/гептан,  $f=30$  мл/мин, длина волны 215 нм, 4. Ref 550,100.

Колонка: 30 мм×25 см Chiralcel OD-H кат. № ODH11158-01.

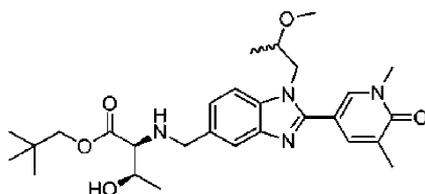
Энантиомер 1:  $R_t=6,0$  мин. более 99% э.э согласно УФ.

Энантиомер: 2  $R_t=11,5$  мин. более 99% э.э согласно УФ.

Примеры 271a и 271b. (2S,3R)-Неопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, изомер 1) и (2S,3R)-неопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, изомер 2):



Пример 271a: Изомер 1



Пример 271b: Изомер 2

Образец (рац)-(2S,3R)-неопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата (для получения см. пример 271, 280 мг) разделяли посредством хиральной колоночной хроматографии с использованием колонки 30 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 50% EtOH/гептан при скорости потока 30 мл/мин. Подходящие фракции для каждого изомера изомер объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений

Пример 271a: изомер 1 (140 мг).

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,66$  мин;  $MH^+ = 513$ .

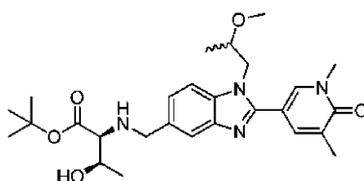
Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 50% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%.

Пример 271b: изомер 2 (140 мг).

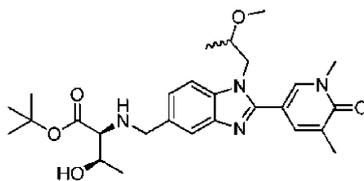
LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,65$  мин;  $MH^+ = 513$ .

Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 50% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%

Примеры 272a и 272b. (2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, изомер 1) и (2S,3R)-трет-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, изомер 2):



Пример 272a: изомер 1



Пример 272b: изомер 2

Образец (рац)-(2S,3R)-трет-бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата (для получения см. пример 272, 300 мг) выделяли посредством хроматографии с использованием колонки 30 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 30% EtOH/гептан при скорости потока 30 мл/мин. Подходящие фракции для ка-

ждого изомера объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений.

Пример 272а. Изомер 1 (120 мг).

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,58$  мин;  $MH^+ = 499$ .

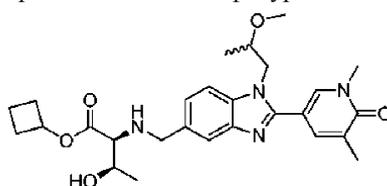
Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 40% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%

Пример 272b. Изомер 2 (120 мг).

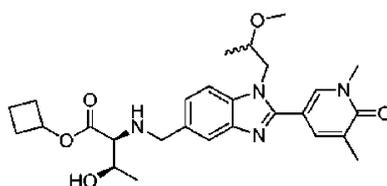
LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,57$  мин;  $MH^+ = 499$ .

Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 40% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%.

Примеры 273а и 273b. (2S,3R)-Циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, изомер 1) и (2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат (один диастереомер неизвестной конфигурации в отмеченном центре, изомер 2):



Пример 273а: изомер 1



Пример 273b: изомер 2

Образец (рац)-(2S,3R)-циклобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата (для получения см. пример 273, 290 мг) выделяли посредством хиральной хроматографии с использованием колонки 30 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 40% EtOH/гептан при скорости потока 30 мл/мин. Подходящие фракции для каждого изомера объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанных в заголовке соединений

Пример 273а: изомер 1 (120 мг).

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,56$  мин;  $MH^+ = 497$ .

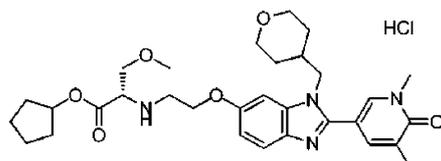
Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 40% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%.

Пример 273b: изомер 2 (120 мг).

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,57$  мин;  $MH^+ = 497$ .

Хиральный анализ осуществляли на колонке с внутренним диаметром 4,6 мм×25 см Chiralcel OD-H, элюируя смесью 40% EtOH/гептан при скорости потока 1 мл/мин, хиральная чистота более 99,5%.

Пример 277. (S)-Циклопентил-2-(((2-(2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)этил)амино)-3-метоксипропаноата гидрохлорид

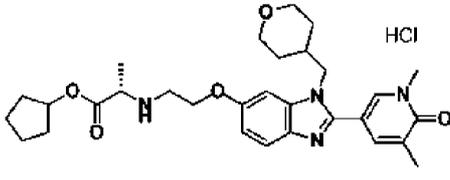
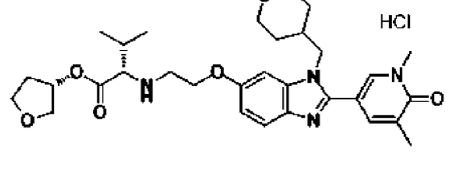
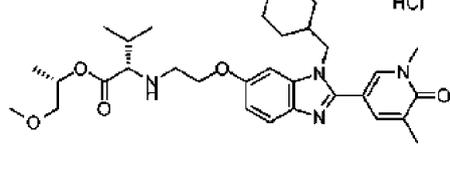
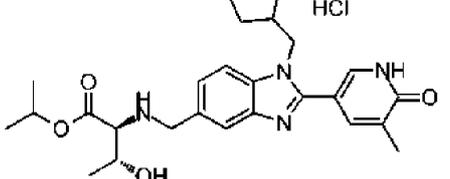


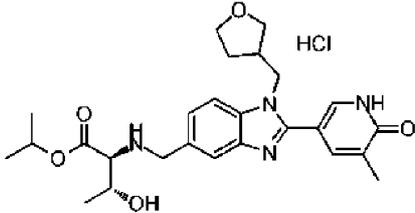
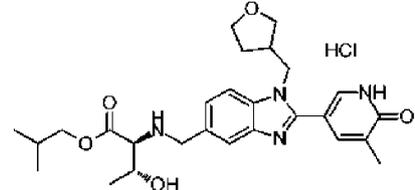
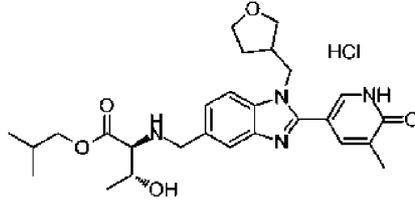
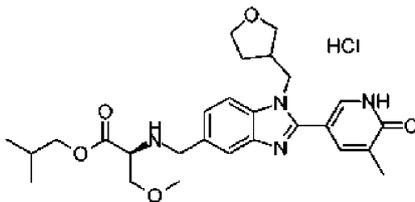
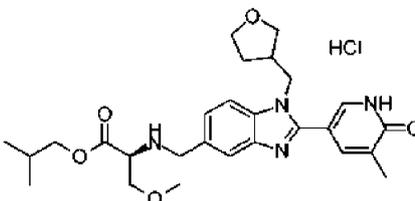
Смесь 2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)ацетальдегида (промежуточное соединение 239, 116 мг, 0,229 ммоль), (S)-циклопентил-2-амино-3-метоксипропаноата гидрохлорида (промежуточное соединение 196, 131 мг, 0,587 ммоль) и триэтиламина (89 мг, 123 мкл, 0,88 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли триацетоксисборгидрид натрия (187 мг, 0,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли и вод-

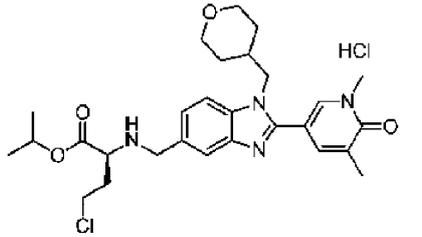
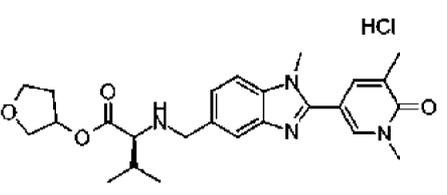
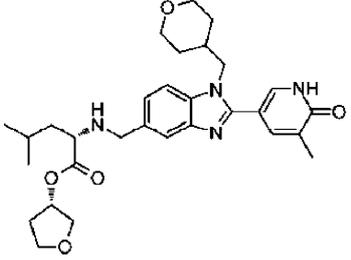
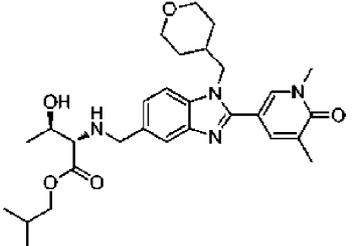
ную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рас-  
солом, сушили и упаривали. Остаток очищали посредством MDAP (способ В). Продукт растворяли в  
этилацетате (5 мл) и обрабатывали 1,0 М хлоридом водорода в диэтиловом эфире (1,0 мл). Растворитель  
удаляли с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 0,088 ммоль, 30,0%-ный выход) в виде  
бесцветного твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,97$  мин;  $MH^+ = 567$ .

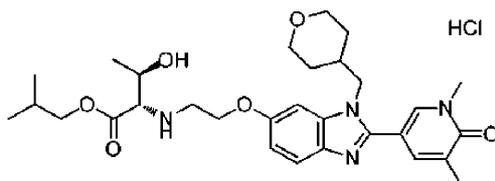
Следующие примеры получали сходным образом с примером 277:

<p><b>Пример 278:</b> гидрохлорид (S)-циклопентил-2- ((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6- дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н- пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6- ил)окси)этил)амино)пропаноата (получен из Промежуточного соединения 239 и Промежуточного соединения 61) Система В, 0,98 мин, <math>MH^+ = 537</math>, Выход: 67 мг, 40%</p>	
<p><b>Пример 279:</b> гидрохлорид (S)-(S)- тетрагидрофуран-3-ил 2-((2-((2-(1,5-диметил-6- оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро- 2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6- ил)окси)этил)амино)-3-метилбутаноата (получен из Промежуточного соединения 239 и Промежуточного соединения 49) Система В, 0,91 мин, <math>MH^+ = 567</math>, Выход: 46 мг, 26%</p>	
<p><b>Пример 280:</b> гидрохлорид (S)-(S)-1- метоксипропан-2-ил 2-((2-((2-(1,5-диметил-6- оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро- 2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6- ил)окси)этил)амино)-3-метилбутаноата (получен из Промежуточного соединения 239 и Промежуточного соединения 63) Система В, 1,01 мин, <math>MH^+ = 569</math>, Выход: 58 мг, 33%</p>	
<p><b>Пример 281а:</b> гидрохлорид (2S,3R)-изопротил- 3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6- дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3- ил)метил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5- ил)метил)амино)бутаноата (энантиомер 1) (получен из Промежуточного соединения 255 и Промежуточного соединения 31) Система J, 0,81 мин, <math>MH^+ = 483</math>, Выход: 44 мг, 36%</p>	

<p><b>Пример 281b:</b> гидрохлорид (2S,3R)-изопропил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноата (Энантиомер 2) (получен из Промежуточного соединения 255 и Промежуточное соединение 31) Система J, 0,81 мин, МН<sup>+</sup> = 483, Выход: 53 мг, 43%</p>	
<p><b>Пример 282a:</b> гидрохлорид (2S,3R)-изобутил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноата (энантиомер 1) (получен из Промежуточного соединения 251 и Промежуточного соединения 11) Система J, 0,89 мин, МН<sup>+</sup> = 497, Выход: 42 мг, 33%</p>	
<p><b>Пример 282b:</b> гидрохлорид (2S,3R)-изобутил-3-гидрокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноата (Энантиомер 2) (получен из Промежуточного соединения 255 и Промежуточного соединения 11) Система J, 0,89 мин, МН<sup>+</sup> = 497, Выход: 30 мг, 24%</p>	
<p><b>Пример 283a:</b> гидрохлорид (2S)-изобутил-3-метокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноата (Энантиомер 1) (получен из Промежуточного соединения 251 и Промежуточного соединения 66) Система J, 0,94 мин, МН<sup>+</sup> = 497, Выход: 72 мг, 57%</p>	
<p><b>Пример 283b:</b> гидрохлорид(2S)-изобутил-3-метокси-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пропаноата (Энантиомер 2) (получен из Промежуточного соединения 255 и Промежуточного соединения 66) Система J, 0,94 мин, МН<sup>+</sup> = 497, Выход: 48 мг, 38%</p>	

<p><b>Пример 284:</b> гидрохлорид (S)-изопропил-4-хлор-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)бутаноата (получен из Промежуточного соединения 116 и Промежуточного соединения 69) Система J, 1,06 мин, <math>MH^+</math> = 529, (1 Cl) Выход: 280 мг, 60%</p>	
<p><b>Пример 285:</b> гидрохлорид (2S)-тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилбутаноата (получен из Промежуточного соединения 273 и Промежуточного соединения 39) Система В, 0,88 мин, <math>MH^+</math> = 453, Выход: 50 мг, 29%</p>	
<p><b>Пример 286:</b> (S)-(S)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноат (получен из: Промежуточное соединение 115 и Промежуточное соединение 30) Система В, 0,91 мин, <math>MH^+</math> = 537, Выход: 40 мг, 44%</p>	
<p><b>Пример 287:</b> (2S,3R)-изобутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипентаноат (получен из: Промежуточное соединение 116 и Промежуточное соединение 11) Система С, 0,60 мин, <math>MH^+</math> = 525, Выход: 80 мг, 40%</p>	

Пример 288. (2S,3R)-Изобутил-2-(((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксипентаноата гидрохлорид



Стадия 1.

Смесь 2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)окси)ацетальдегида (промежуточное соединение 239) (116 мг, 0,293 ммоль), (2S,3R)-изобутил-2-амино-3-гидроксипентаноата, соли 4-метилбензолсульфоновой кислоты (промежуточное соединение 11) (204 мг, 0,587 ммоль) и триэтиламина (89 мг, 123 мкл, 0,88 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (187 мг, 0,88 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли насыщенный раствор  $NaHCO_3$  (15 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили и упаривали с получением продукта стадии 1. В LCMS наблюдали масс-ион  $[M-2]$  по отношению к ожидаемому. Предполагали, что образовывался енамин.

Стадия 2.

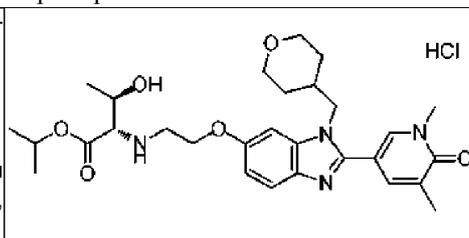
Продукт стадии 1 растворяли в изопропанол (10 мл). Раствор обрабатывали формиатом аммония (92 мг, 1,47 ммоль) и 10%-ным палладием на углеводе, 50%-ной пастой в воде (23 мг, 20 мас.%). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Охлажденную реакцию смесь фильтровали через целит. Растворитель выпаривали из филтраты и остаток очищали посредством MDAP с высоким pH (способ В). Продукт не был достаточно чистым, его повторно очищали посредством MDAP с муравьиной кислотой (способ А). Продукт растворяли в этилацетате (5 мл) и обрабатывали

1,0 М хлоридом водорода в диэтиловом эфире (1 мл). Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, 3,38 мкмоль, 1,153%-ный выход) в виде бесцветного твердого вещества.

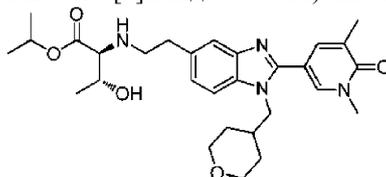
LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,92$  мин;  $MH^+ = 555$ .

Следующий пример получали сходным образом с примером 288:

**Пример 289:** гидрохлорид (2S,3R)-изопропил-2-((2-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-6-ил)окси)этил)амино)-3-гидроксибутаноата (получен из: Промежуточное соединение 239 и Промежуточное соединение 31) Система В,  $t_{\text{RET}} = 0,84$  мин,  $MH^+ = 541$ , Выход: 4 мг, 2,3%



Пример 290. (2S,3R)-Изопропил-2-((2-(2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)этиламино)-3-гидроксибутаноат

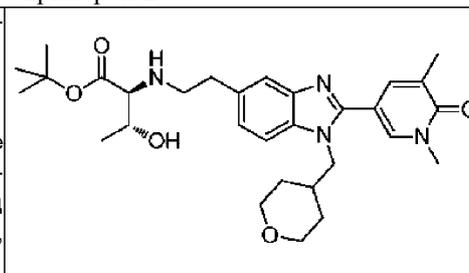


1,3-Диметил-5-(5-(оксиран-2-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-2-ил)пиридин-2(1Н)-он (для получения см. промежуточное соединение 266, 0,1 г, 0,264 ммоль) растворяли в THF (3 мл) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли  $BF_3 \cdot OEt_2$  (0,017 мл, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем добавляли (2S,3R)-изопропил-2-амино-3-гидроксибутаноата гидрохлорид (промежуточное соединение 31а, 0,057 г, 0,290 ммоль), триэтиламин (0,110 мл, 0,791 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0,050 г, 0,264 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,223 г, 1,054 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь перемешивали 10 мин с насыщенным раствором бикарбоната натрия, его затем разбавляли этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и сушили над сепаратором фаз и концентрировали. Масло очищали посредством флэш-колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-10% MeOH в DCM. Фракции концентрировали досуха. Остаток очищали посредством MDAП (способ В). Растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (40%-ный выход).

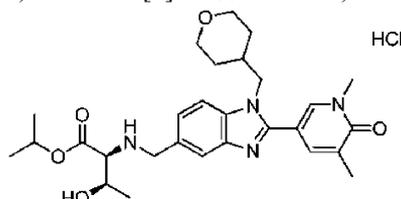
LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,91$  мин;  $MH^+ = 525$ .

Следующий пример получали сходным образом с примером 290:

**Пример 291:** (2S,3R)-*трет*-бутил-2-((2-(2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)этил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из: Промежуточное соединение 266 и (2S,3R)-*трет*-бутил-2-амино-3-гидроксибутаноата гидрохлорид (доступен в продаже)) Система J,  $t_{\text{RET}} = 0,96$  мин,  $MH^+ = 539$ , Выход: 23 мг, 11%



Пример 292. Гидрохлорид (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноата



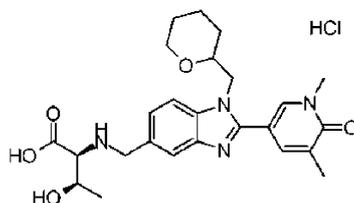
(2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (пример 303, 400 мг, 0,788 ммоль) растворяли в этилацетате (3 мл) и обрабатывали 1,0М хлоридом водорода в диэтиловом эфире (1 мл). Добавляли диэтиловый эфир (20 мл), твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением указанного в заголовке соединения (409 мг, 0,748 ммоль) в виде бесцветного твердого вещества.

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,51$  мин;  $MH^+ = 511$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  м.д. 9.78 (ушир. s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.02-8.10 (m, 1H), 7.83 (s, 1H),

7.67 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 4.38-4.49 (m, 4H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.93-2.06 (m, 1H), 1.15-1.32 (m, 13H).

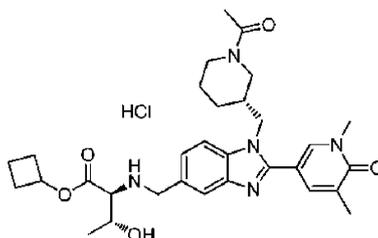
Пример 293. Гидрохлорид (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутановой кислоты



(2S,3R)-2-(((2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутановую кислоту (пример 82, 8 мг, 0,017 ммоль) растирали с 1 М хлоридом водорода в диэтиловом эфире (17 мл, 0,017 ммоль) и перемешивали в атмосфере азота в течение 5 ч. Затем растворители удаляли в вакууме, полученное белое твердое вещество сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 24 ч с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, 0,011 ммоль, 64,9%-ный выход) и получали в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система I):  $t_{\text{RET}} = 0,51$  мин;  $MH^+ = 469$ .

Пример 294. Гидрохлорид (2S,3R)-циклобутил-2-(((1-(((S)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноата



(2S,3R)-Циклобутил-2-амино-3-гидроксипутаноат, соль 4-метилбензолсульфоновой кислоты (для получения см. промежуточное соединение 32, 170 мг, 0,492 ммоль) добавляли к раствору (S)-1-(((1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (промежуточное соединение 135) (100 мг, 0,246 ммоль) в DCM (5 мл) и полученный раствор перемешивали в течение ночи в атмосфере  $N_2$ . Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (156 мг, 0,738 ммоль) и полученные суспензии перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь солюбилизировали с помощью MeOH и загружали в картридж 10 г SCX.

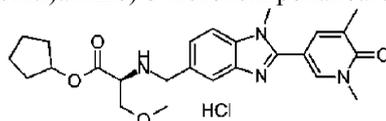
Картридж элюировали с использованием MeOH, затем добавляли 2 М метанольный аммиак. Основные фракции упаривали в вакууме досуха и остатки очищали посредством MDAР (HPLC способ B). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме, азеотропно отгоняя с EtOH с получением бесцветного масла. Остатки растворяли в DCM (1 мл) и добавляли 1 М HCl в диэтиловом эфире при перемешивании. Полученную суспензию упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Общий выход реакции составлял 53%.

LCMS (Система C):  $t_{\text{RET}} = 0,52$  мин;  $MH^+ = 564$ .

Следующие примеры получали сходным образом с примером 294:

<p><b>Пример 295:</b> гидрохлорида (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-(((1-(((S)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата (получен из Промежуточного соединения 135 и (2S,3R)-<i>трет</i>-бутил-2-амино-3-гидроксипропаноата гидрохлорида (доступен в продаже)) Система C, 0,54 мин, <math>MH^+</math> = 566, Выход: 69 мг, 42%</p>	
<p><b>Пример 296:</b> гидрохлорид (2S,3R)-изопротил-2-(((1-(((S)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата (получен из Промежуточного соединения 135 и Промежуточного соединения 31) Система C, 0,50, <math>MH^+</math> = 552, Выход: 20 мг, 13%</p>	
<p><b>Пример 297:</b> гидрохлорид (2S,3R)-изопротил-2-(((1-(((R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата (получен из Промежуточного соединения 136 и Промежуточного соединения 31) Система I, 0,51 мин, <math>MH^+</math> = 552, Выход: 78 мг, 48%</p>	
<p><b>Пример 298:</b> гидрохлорид (2S,3R)-циклобутил-2-(((1-(((R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата (получен из Промежуточного соединения 136 и Промежуточного соединения 32) Система I, 0,54 мин, <math>MH^+</math> = 564, Выход: 34 мг, 22%</p>	
<p><b>Пример 299:</b> гидрохлорид (S)-изопротил-2-(((1-(((S)-1-ацетилпиперидин-3-ил)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилпропаноата (получен из Промежуточного соединения 135 и Промежуточного соединения 12) Система C, 0,56 мин, <math>MH^+</math> = 550, Выход: 126 мг, 79%</p>	

Пример 300. Гидрохлорид (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропаноата

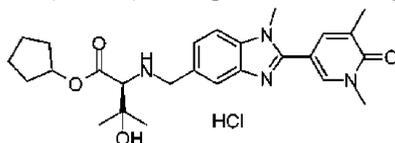


2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (102 мг, 0,363 ммоль, промежуточное соединение 273) растворяли в DCM (5 мл) и обрабатывали гидрохлоридом (S)-циклопентил-2-амино-3-метоксипропаноата (162 мг, 0,725 ммоль, Промежуточное соединение 196) и триэтиламино (0,151 мл, 1,088 ммоль). К перемешиваемому раствору добавляли триацетоксиборгидрид натрия (384 мг, 1,813 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение 18 ч в атмосфере азота. Затем к смеси добавляли насыщенный бикарбонат натрия (15 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Затем слои разделяли, водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном (10 мл×2) и органические фазы объединяли и сушили с использованием гидрофобной фритты. Затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве дихлорметана и загружали в 10 г картридж с

диоксидом кремния и элюировали с использованием следующего способа: 0% этилацетата на протяжении 2 объемов колонки, градиент 0-25% этанол/этилацетат на протяжении 10 объемов колонки, затем 25% этанол/этилацетат на протяжении 5 объемов колонки. Подходящие фракции объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метоксипропаноата в виде бесцветного масла. Образец растворяли в минимальном количестве диэтилового эфира и затем обрабатывали несколькими каплями 1 М хлористоводородной кислоты в диэтиловом эфире и растворитель и HCl удаляли в вакууме. Это давало указанное в заголовке соединение (68 мг, 0,139 ммоль, 38,4%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,94$  мин,  $MH^+ = 453$ .

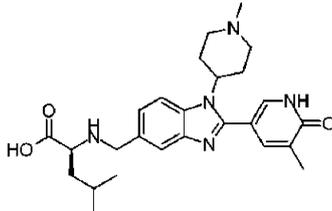
Пример 301. Гидрохлорид (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноата



2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (100 мг, 0,355 ммоль, промежуточное соединение 273) растворяли в DCM (5 мл) и обрабатывали гидрохлоридом (S)-циклопентил-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата (110 мг, 0,463 ммоль, Промежуточное соединение 51) и триэтиламино (0,148 мл, 1,066 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (377 мг, 1,777 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. По прошествии этого времени добавляли еще 3 экв. триацетоксиборгидрида натрия (377 мг, 1,777 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли бикарбонат натрия (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем фазы разделяли и водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл) и органические фазы объединяли и сушили с использованием гидрофобной фритты. Затем растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в минимальном количестве дихлорметана. Затем раствор загружали в картридж Biotage SNAP 10 г и осуществляли автоматизированную хроматографию с использованием следующего способа: 0% этилацетата на протяжении 2 объемов колонки, градиент 0-25% этанола в этилацетате на протяжении 10 объемов колонки, 25% этанола на протяжении 5 объемов колонки. Затем подходящие фракции объединяли и растворитель удаляли в вакууме. Затем остаток растворяли в минимальном количестве дихлорметана и затем загружали в картридж Biotage SNAP 10 г и осуществляли автоматизированную хроматографию с использованием следующего способа: 15% этанола в этилацетате на протяжении 2 объемов колонки, 15-40% этанола в этилацетате на протяжении 10 объемов колонки, 40% этанола в этилацетате на протяжении 5 объемов колонки. Затем остаток растворяли в диметилсульфониде (0,4 мл) и дихлорметане (0,4 мл) и очищали посредством автоматической очистки с высоким pH, управляемой в зависимости от масс. Затем подходящие фракции объединяли и растворитель удаляли в вакууме. Это позволяло получить (S)-циклопентил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноат (26,5 мг, 0,057 ммоль, 15,98%-ный выход) в виде желтого масла. Затем масло растворяли в диэтиловом эфире и добавляли несколько капель 1 М HCl в диэтиловом эфире и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (26,5 мг, 0,053 ммоль, 14,82%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,95$  мин,  $MH^+ = 467$ .

Пример 302. (S)-4-Метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентановой кислоты гидрохлорид

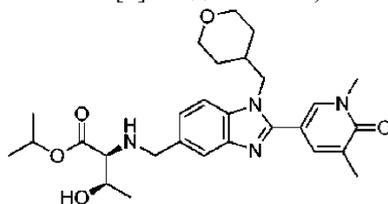


К раствору (S)-циклопентил-4-метил-2-(((2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)пентаноата (для получения см. пример 2, 17 мг, 0,032 ммоль) в метаноле (1 мл) и THF (1 мл) добавляли 1 М водный раствор гидроксида лития (0,032 мл, 0,032 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Перемешивание продолжали в течение трех суток при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение двух суток. Добавляли дополнительное количество 1 М водного раствора гидроксида лития (0,16 мл, 0,16 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Образец упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (5 мл) и загружали в картридж Isolute 103. Картридж промывали водой и затем элюировали с использованием метанола. Метанольные

фракции объединяли и продували потоком азота с получением указанного в заголовке соединения (13 мг).

LCMS (Система В):  $t_{\text{RET}} = 0,57$  мин;  $MH^+ = 466$ .

Пример 303. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат



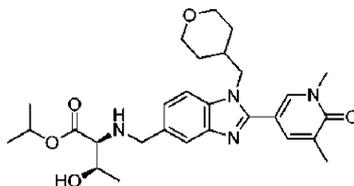
Смесь 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (для примера получения см. промежуточное соединение 116, 10,0 г, 27,4 ммоль), гидрохлорида (2S,3R)-изопропил-2-амино-3-гидроксипутаноата (для примера получения см. промежуточное соединение 31а, 10,82 г, 54,7 ммоль) и триэтиламина (6,92 г, 9,54 мл, 68,4 ммоль) в DCM (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (17,4 г, 82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и вливали в насыщенный бикарбонат натрия (300 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили и упаривали. Остаток хроматографировали с использованием градиента 2,5-10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (11,57 г, 22,66 ммоль, 83%-ный выход) в виде бесцветной пены.

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,87$  мин;  $MH^+ = 511$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.06-1.26 (m, 13 H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.20-2.41 (m, 1H), 3.00 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 3.05-3.16 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.66 (d,  $J=1,32$  Гц, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.90 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 4.26 (d,  $J=7,3$  Гц, 2H), 4.67 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4.93 (sept,  $J=6,2$  Гц, 1H), 7.22 (dd,  $J=8,3, 1,2$  Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7.73 (dd,  $J=2,3, 1,1$  Гц, 1H), 8.12 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H).

Альтернативный способ получения примера 303.

(2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипутаноат



(3-Нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)метанол.

(4-Фтор-3-нитрофенил)метанол (2,4 г, 14,02 ммоль) и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин (2,423 г, 21,04 ммоль) суспендировали в воде (30 мл) и добавляли карбонат калия (2,52 г, 18,23 ммоль), затем смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч, затем оставляли охлаждаться при перемешивании. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл) и органический слой промывали водой (50 мл), сушили и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3,60 г, 13,52 ммоль, 96%-ный выход) в виде темно-желтого твердого вещества.

LCMS (Система D):  $t_{\text{RET}} = 0,82$  мин;  $MH^+ = 267$ .

Указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без очистки.

(3-Амино-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)метанол.

(3-Нитро-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)метанол (48 г, 180 ммоль) растворяли в этаноле (400 мл) и гидрировали над Pd/C 5 мас% (3 г, 28,2 ммоль) при атмосферном давлении в течение 18 ч, затем смесь фильтровали через целит в атмосфере азота и фильтрат упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (50 г, 212 ммоль, 117%-ный выход) в виде темно-коричневого масла.

LCMS (Система D):  $t_{\text{RET}} = 0,62$  мин;  $MH^+ = 237$ .

Продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2-(1Н)-он.

(3-Амино-4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)метанол (50 г, 190 ммоль) суспендировали в воде (500 мл) и добавляли 1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (31,7 г, 209 ммоль) и цетилпиридиния бромид (14,64 г, 38,1 ммоль), затем смесь интенсивно перемешивали в течение ночи. Смесь экстрагировали DCM (3×300 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (500 мл), затем сушили и упаривали с получением темно-коричневого твердого вещества. Его

суспендировали в EtOAc (500 мл) и нагревали до температуры флегмообразования в течение 2 ч, затем охлаждали и продукт собирали путем фильтрации. Неочищенный продукт повторно суспендировали в EtOAc (500 мл) и снова нагревали до температуры флегмообразования, затем охлаждали на ледяной бане и продукт собирали путем фильтрации и промывали эфиром (300 мл) с получением коричневого твердого вещества (64 г). LCMS показывала чистый продукт, но спектр ЯМР показывал присутствие в продукте 0,2 экв. цетилпиридиниевой соли. Использовали на следующей стадии без очистки. Указанное в заголовке соединение было 90 мас.% чистоты.

LCMS (Система D):  $t_{\text{RET}} = 0,66$  мин;  $MH^+ = 368$ .

(2S,3R)-Изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата гидрохлорид.

AcCl (96 мл, 1343 ммоль) по каплям добавляли к 2-пропанолу (500 мл, 6490 ммоль) и затем смесь перемешивали в течение 20 мин, после чего добавляли (2S,3R)-2-амино-3-гидроксипропановую кислоту (40 г, 336 ммоль). Полученную суспензию нагревали до температуры флегмообразования в течение ночи, затем охлаждали и упаривали в вакууме с получением бесцветного масла. Его растирали с эфиром (300 мл) и продукт собирали с помощью фильтрации с получением (2S,3R)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата в виде бесцветного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.49 (ушир. s., 3H), 5.66 (ушир. s., 1H), 4.99 (td, J=6,24, 12,47 Гц, 1H), 4.09 (ушир. s., 1H), 3.80 (d, J=4,16 Гц, 1H), 1.17-1.29 (m, 9H).

2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

5-(5-(Гидроксиметил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (64 г, 122 ммоль) растворяли в DCM (600 мл) и добавляли диоксид марганца (42,4 г, 488 ммоль), затем смесь нагревали при температуре флегмообразования в течение 18 ч. LCMS показывала полное превращение и смесь фильтровали и твердое вещество промывали DCM. Фильтрат упаривали в вакууме с получением коричневой смолы, которую растворяли в DCM (100 мл) и загружали в колонку с 340 г диоксида кремния, затем элюировали с использованием градиента 0-50% EtOH/EtOAc и содержащие продукт фракции упаривали в вакууме с получением коричневого твердого вещества. Его растирали с эфиром (200 мл) и твердое вещество собирали путем фильтрации, затем суспендировали в EtOAc (300 мл) и нагревали до температуры флегмообразования в течение 1 ч, затем охлаждали на ледяной бане и продукт собирали путем фильтрации с получением 2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (42,5 г, 116 ммоль, 95%-ный выход) в виде твердого вещества песочного цвета.

LCMS (Система D):  $t_{\text{RET}} = 0,74$  мин;  $MH^+ = 366$ .

Фильтрат упаривали в вакууме и остаток растирали с EtOAc (50 мл) при температуре флегмообразования в течение 30 мин, затем охлаждали и фильтровали с получением дополнительной порции продукта (3 г) в виде бежевого твердого вещества, ЯМР соответствовал целевому альдегиду. Указанное в заголовке соединение 80%-ной чистоты.

(2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат.

2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (42 г, 115 ммоль) и гидрохлорид (2S,3R)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноата (34,1 г, 172 ммоль) растворяли в DCM (500 мл), затем добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (48,1 мл, 345 ммоль), затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (73,1 г, 345 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь добавляли к 1,5 литрам насыщенного раствора бикарбоната натрия в 5-литровой конической колбе и интенсивно перемешивали в течение 1 ч, затем органический слой отделяли, водный слой экстрагировали DCM (500 мл) и объединенные органические фазы промывали водой (500 мл) и рассолом (500 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением коричневой пены. Неочищенный продукт растворяли в DCM (200 мл) и загружали в колонку с 750 г диоксида кремния, затем элюировали с использованием градиента 0-30% EtOH/EtOAc и фракции, содержащие чистый продукт, упаривали в вакууме с получением (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата (51 г, 100 ммоль, 87%-ный выход) в виде бежевой пены.

LCMS (Система D):  $t_{\text{RET}} = 0,86$  мин;  $MH^+ = 511$ .

ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.06-1.26 (m, 13H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.20-2.41 (m, 1H), 3.00 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3.05-3.16 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.66 (d, J=1,32 Гц, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.90 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4.26 (d, J=7,3 Гц, 2H), 4.67 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4.93 (септет, J=6,2 Гц, 1H), 7.22 (dd, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=2,3, 1,1 Гц, 1H), 8.12 (d, J=2,2 Гц, 1H).

Получение эдисилатной соли примера 303 (без затравки). Соль 1,2-этандисульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата.

В карусельную пробирку добавляли (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-

гидроксibuтаноат (для получения см. пример 303, 100 мг, 0,196 ммоль) и изопропанол (1,35 мл). Перемешиваемую смесь нагревали до 40°C и добавляли раствор этан-1,2-дисульфоновой кислоты (44,7 мг, 0,235 ммоль) в изопропанол (557 мкл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 15 ч. По прошествии этого времени образовывалось твердое вещество. Реакционную смесь удаляли из карусели, напрямую охлаждали до 24°C и перемешивали в течение 6 ч. По прошествии этого времени суспензию фильтровали и сушили в вакууме в течение 5 мин. Твердое вещество, перенесенное в сосуд, далее сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 3 суток с получением соли 1,2-этандинисульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксibuтаноата (91 мг, 66,3%-ный выход) в виде белого кристаллического твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 9.61 (1H, ушир. s.), 9.29 (1H, ушир. s.), 8.35 (1H, ушир. s.), 8.02 (1H, d, J=8,6 Гц), 7.92 (1H, s), 7.82-7.75 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8,6 Гц), 4.94 (1H, септ, J=6,2 Гц), 4.46-4.34 (4H, m), 4.05 (1H, квин, J=6,4 Гц), 3.77-3.69 (2H, m), 3.66 (1H, ушир. s.), 3.59 (3H, s), 3.17-3.08 (2H, m), 2.66 (4H, s), 2.13 (3H, s), 2.06-1.93 (1H, m), 1.31-1.16 (13H, m).

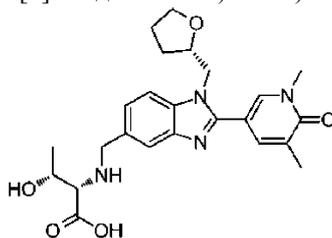
LCMS (Система D): t<sub>RET</sub> = 0,88 мин; MH<sup>+</sup> = 511.

Получение эдисилатной соли примера 303 (с затравкой). Соль 1,2-этандинисульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксibuтаноата.

В реактор EasyMax 400 мл добавляли (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксibuтаноат (для примера получения см. пример 303 (альтернативный способ)) (10 г, 19,58 ммоль) и изопропанол (135 мл). В отдельной колбе получали раствор этан-1,2-дисульфоновой кислоты (4,47 г, 23,50 ммоль) в изопропанол (28 мл), нагревали при 40°C и фильтровали. К раствору (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксibuтаноата (для примера получения см. пример 303 (альтернативный способ), перемешиваемому при 250 об./мин, добавляли 40% раствора этан-1,2-дисульфоновой кислоты (11,2 мл). Вносили затравку (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксibuтаноата (для примера получения см. выше "Получение эдисилатной соли примера 303 (без затравки)") (131 мг) и смесь перемешивали при 40°C в течение 1,5 ч. По прошествии этого времени по каплям добавляли 60% раствора этан-1,2-дисульфоновой кислоты (16,8 мл) в течение 6 ч. После завершения добавления раствора этан-1,2-дисульфоновой кислоты смесь медленно охлаждали до 20°C в течение 3,5 ч и перемешивали в течение последующих 11 ч при к.т. Полученную суспензию фильтровали через чашку фильтра и бумажный фильтр, при этом фильтрат был прозрачным. Остаток на фильтре промывали IPA (2×20 мл и 10 мл) и далее сушили в вакууме с получением влажного остатка на фильтре (24,06 г). Твердые вещества собирали и сушили в вакуумной печи (44°C) в течение 22 ч с получением указанного в заголовке соединения (11,337 г, 16,02 ммоль, 82%-ный выход) в виде белого кристаллического вещества.

LCMS (Система D): t<sub>RET</sub> = 0,88 мин; MH<sup>+</sup> = 511.

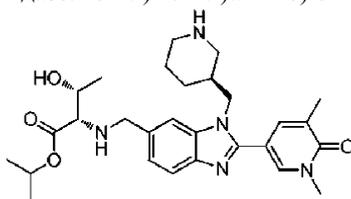
Пример 304. (2S,3R)-2-(((2-(1,5-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксibuтановая кислота



(2S,3R)-(S)-Тетрагидрофуран-3-ил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксibuтаноат (для получения см. пример 224, 190 мг, 0,362 ммоль) растворяли в THF (3 мл) и метаноле (3 мл). Гидроксид лития (26,0 мг, 1,087 ммоль) растворяли в воде (1 мл) и добавляли к раствору. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 40°C. Добавляли 2 М хлористоводородную кислоту (0,543 мл, 1,087 ммоль) и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (1 мл) и DMSO (0,8 мл), раствор фильтровали и очищали посредством MDAP (способ B). Подходящие фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в THF (3 мл) и добавляли 2 М HCl (0,2 мл). Растворители удаляли в токе азота. Образец растворяли в воде (0,7 мл) и DMSO (0,7 мл) и очищали посредством MDAP (способ B). Подходящие фракции продували потоком азота и полученные остатки обрабатывали THF (4 мл) и 2 М гидроксидом натрия (0,04 мл). Растворители продували потоком азота. Образец растворяли в этилацетате, фильтровали и твердое вещество, которое отделяли в ходе фильтрации, растворяли в воде и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в во-



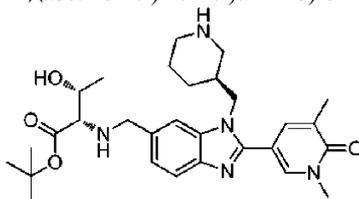
Пример 307. (2S,3R)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропануат



5-бн. HCl в изопропанол (0,2 мл) добавляли к раствору (R)-трет-бутил-3-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(((2S,3R)-3-гидрокси-1-изопропокси-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (для получения см. промежуточное соединение 267, 31,4 мг, 51,5 ммоль) в изопропанол (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи (17 ч). К реакционной смеси добавляли 5-бн. HCl в изопропанол (0,8 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли в токе азота и смесь очищали посредством МДАР (способ В) Фракции объединяли, летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенное соединение загружали в 2 г предварительно кондиционированный картридж SCX, элюировали с использованием 3 об. колонки метанола и 3 об. колонки 2 М аммиака в метаноле. Основные фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло очищали посредством МДАР (способ В). Релевантные фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (15,5 мг) в виде полупрозрачного/белого твердого вещества.

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,79$  мин;  $MH^+ = 510$

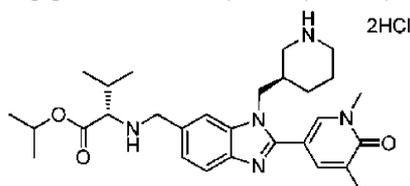
Пример 308. (2S,3R)-трет-Бутил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-гидроксипропануат



5-бн. HCl в изопропанол (0,2 мл) добавляли к раствору (R)-трет-бутил-3-(((6-(((2S,3R)-1-(трет-бутокси)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (для получения см. промежуточное соединение 268, 21 мг, 33,7 ммоль) в изопропанол (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи (17 ч). К реакционной смеси добавляли 5-бн. HCl в изопропанол (0,8 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли с использованием устройства для продувки и смесь очищали посредством МДАР (способ В). Фракции объединяли, летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество загружали в предварительно откалиброванный 2 г картридж SCX, элюировали с использованием 3 об. колонки метанола и 3 об. колонки 2 М аммиака в метаноле. Основные фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением желтого масла. Это масло очищали посредством МДАР (способ В). Релевантные фракции объединяли и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (13,5 мг) в виде полупрозрачного/белого твердого вещества.

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 0,85$  мин;  $MH^+ = 524$ .

Пример 309. Дигидрохлорид (S)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метил)амино)-3-метилбутаноата

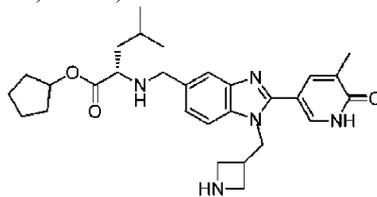


HCl 5 М в IPA (1 мл, 5,00 ммоль) добавляли к (S)-трет-бутил-3-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(((S)-1-изопропокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилату (для получения см. промежуточное соединение 269, 56 мг, 0,092 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 21 ч. Раствор упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (51,5 мг) в виде желтого твердого вещества. Образец растворяли в 1 мл MeOH и очищали посредством МДАР (способ В). Растворитель высушивали с получением 37 мг желтого масла. Масло сушили в вакуумной печи в течение ночи. Затем твердое вещество (28 мг) суспендировали в смеси EtOH:ACN 1:1 2 мл и вливали 80 мкл HCl в Et<sub>2</sub>O 1 М.

Летучие вещества удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (35 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (Система J):  $t_{\text{RET}} = 1,02$  мин;  $MH^+ = 508$ .

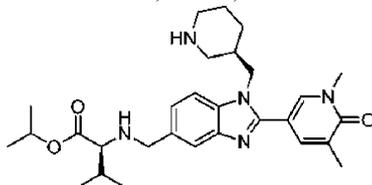
Пример 310. (S)-Циклопентил-2-(((1-(азетидин-3-илметил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-4-метилпентаноат



В круглодонную колбу загружали (S)-трет-бутил-3-(((5-(((1-(циклопентилокси)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)амино)метил)-2-(5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 270, 60 мг, 0,099 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль). Сосуд закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Летучие вещества удаляли в вакууме с получением желтого масла. Масло растворяли в DMSO (1 мл) и очищали посредством MDAP (способ B). Растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 0,067 ммоль, 67,9%-ный выход).

LCMS (Система B):  $t_{\text{RET}} = 0,93$  мин;  $MH^+ = 506$ .

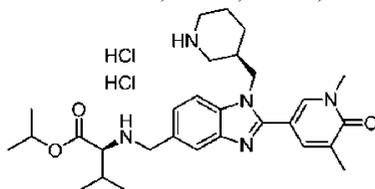
Пример 311. (S)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилбутаноат



Раствор 5 М HCl в IPA (10 мл, 50,0 ммоль) добавляли к (S)-трет-бутил-3-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-(((S)-1-изопропокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилату (180 мг, 0,296 ммоль) (для примера получения см. промежуточное соединение 272), полученный раствор перемешивали в течение 1 ч и перемешивание останавливали на выходных. Реакционную смесь упаривали в вакууме до коричневой смолы, растворяли в MeOH и загружали в 5 г картридж SCX. Картридж элюировали с использованием MeOH (50 мл), затем добавляли 2 М метанольный аммиак (25 мл). Основные фракции упаривали в вакууме досуха и очищали посредством MDAP (N31339-85-1, формиатный способ A). К чистым фракциям, содержащим продукт, добавляли 2 М водн. HCl (5 мл) и упаривали в вакууме до белого твердого вещества. N31339-85-A1 растворяли в MeOH и загружали в картридж 5 г SCX. Картридж элюировали с использованием MeOH (20 мл), затем добавляли 2 М метанольный аммиак (15 мл). Основные фракции упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Общий выход реакции составлял 67%.

LCMS (Система C):  $t_{\text{RET}} = 0,48$  мин,  $MH^+ = 508$ .

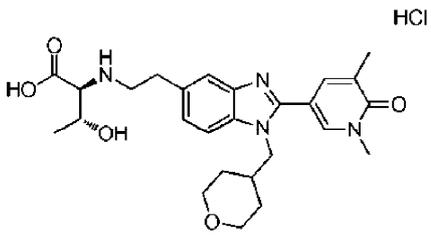
Пример 312. (S)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилбутаноата дигидрохлорид



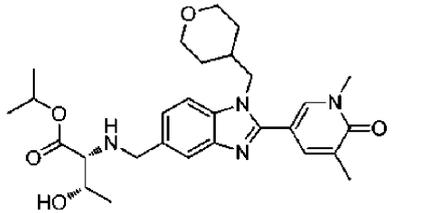
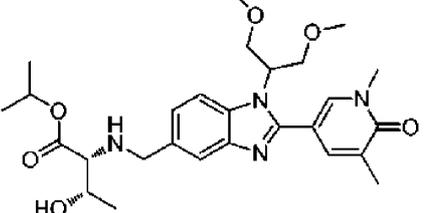
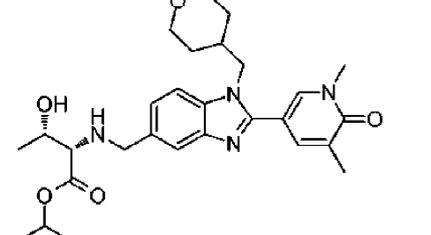
(S)-Изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-метилбутаноат (для получения см. пример 311) (96 мг, 0,189 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и добавляли 1 М HCl в диэтиловом эфире (0,5 мл, 0,500 ммоль) при перемешивании. Полученную суспензию упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Общий выход реакции составлял 97%.

LCMS (Система C):  $t_{\text{RET}} = 0,48$  мин,  $MH^+ = 508$ .

Следующий пример получали сходным образом с примером 17:

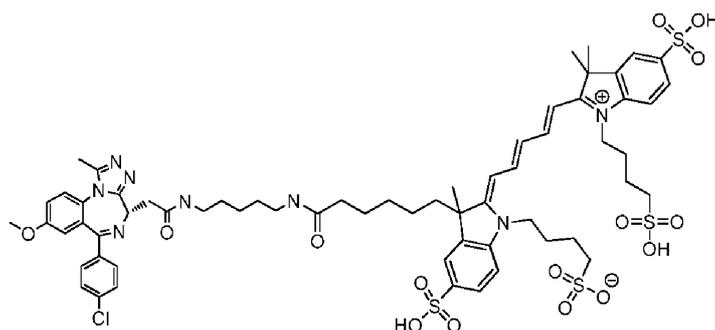
<p><b>Пример 313:</b> (2S,3R)-2-((2-(2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты гидрохлорид (получен из: Пример 290) Система D, 0,56 мин, <math>MH^+</math> = 483, Выход 10 мг, 38%</p>	
--	--

Следующие примеры получали сходным образом с примером 95:

<p><b>Пример 314:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из: Промежуточное соединение 116 и Промежуточное соединение 287) Система E, 3,07 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход 78 мг, 11%.</p>	
<p><b>Пример 315:</b> (2S,3R)-изопропил-2-(((1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из: Промежуточное соединение 224 и Промежуточное соединение 287) Система E, 3,15 мин, <math>MH^+</math> = 515, Выход 85 мг, 30%.</p>	
<p><b>Пример 316:</b> (2S,3S)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксибутаноат (получен из: Промежуточное соединение 116 и Промежуточное соединение 288) Система D, 0,84 мин, <math>MH^+</math> = 511, Выход 61,8 мг, 56%.</p>	







К раствору N-(5-аминопентил)-2-((4S)-6-(4-хлорфенил)-8-метокси-1-метил-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-4-ил)ацетамида (для получения см. референсное соединение J, WO 2011/054848A1, 1,7 мг, 3,53 мкмоль) в DMF (40 мкл) добавляли раствор Alexa Fluor 647-ONSu (2,16 мг, 1,966 мкмоль) также в DMF (100 мкл). Смесь подкисляли с помощью DIPEA (1 мкл, 5,73 мкмоль) и перемешивали в течение ночи на вихревом миксере. Реакционную смесь упаривали досуха. Твердое вещество растворяли в смеси ацетонитрил/вода/уксусная кислота (5/4/1, <1 мл), фильтровали и вносили в препаративную колонку Phenomenex Jupiter C18 и элюировали с использованием следующего градиента (A = 0,1%-ная трифторуксусная кислота в воде, B = 0,1% TFA/90% ацетонитрил/10% вода): Скорость потока = 10 мл/мин, AU = 20/10 (214 нм): 5-35%, t=0 мин: B = 5%; t=10 мин: B = 5%; t=100 мин: B = 35%; t=115 мин: B = 100% (Степень разделения: 0,33%/мин).

Основной компонент элюировался в диапазоне 26-28%B, но, по-видимому, он содержал два пика. Среднюю фракцию (F1.26), которая должна была содержать "оба" компонента, анализировали посредством аналитической HPLC (Spherisorb ODS2, 1-35% в течение 60 мин): единственный компонент элюировался при 28%B. Фракции F1.25/26&27 объединяли и упаривали досуха. Переносили с использованием DMF, упаривали досуха, растирали с сухим эфиром и синее твердое вещество сушили в течение ночи при давлении ниже 0,2 мбар (20 Па): 1,54 мг.

Аналитическая HPLC (Spherisorb ODS2, 1-35%B в течение 60 мин): MSM10520-1:  $[M+H]^+$  (obs): 661.8/- соответствующий M-29. Это равняется  $[(M+2H)/2]^+$  для рассчитанной массы 1320,984, которая представляет собой M-29. Это являлось стандартным случаем с красителем Alexa Fluor 647 и представляло собой теоретическую потерю двух метиленовых групп в условиях масс-спектрометра.

Принцип исследования: в отсутствие конкурирующего соединения возбуждение европия заставляет донор испускать при  $\lambda=618$  нм, что возбуждает меченное с использованием Alexa соединение, связывающее бромодомен, что приводит к повышенному переносу энергии, который является измеримым при  $\lambda=647$  нм. В присутствии достаточной концентрации соединения, которое может связываться с этими белками, взаимодействие нарушается, что приводит к измеримому падению переноса энергии флуоресцентного резонанса.

Связывание соединений по изобретению с бромодоменами BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT оценивали с использованием мутировавших белков для детектирования дифференциального связывания или со связывающим доменом 1 (BD1) или со связывающим доменом 2 (BD2) бромодомена. Эти мутации по одиночному остатку в ацетиллизининовом кармане связывания значительно снижают аффинность флуоролиганда (Референсное соединение X) для мутированного домена (более 1000-кратная селективность для немутировавшего домена). Таким образом, в конечных тестовых состояниях связывание флуоролиганда с мутировавшим доменом не может быть детектировано, и, следовательно, исследование является подходящим для определения связывания соединений с одним немутировавшим бромодоменом.

#### Получение белков.

Рекомбинантные человеческие бромодомены [(BRD2 (1-473) (Y113A) и (Y386A), BRD3 (1-435) (Y73A) и (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) и (Y390A) и BRDT (1-397) (Y66A) и (Y309A)] экспрессировали в клетках E.coli (в векторе pET15b для BRD2/3/4 и в векторе pET28a для BRDT) с His6-меткой на N-конце. Пеллет His-меченого бромодомена повторно суспендировали в коктейле, содержащем 50 мМ HEPES (pH 7,5), 300 мМ NaCl, 10 мМ имидазоле и 1 мкл/мл протеазного ингибитора, и экстрагировали из клеток E.coli путем обработки ультразвуком и очищали с использованием никель-сефарозной высокоэффективной колонки, белки промывали и затем элюировали с использованием линейного градиента 0-500 мМ имидазола с буфером 50 мМ HEPES (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 500 мМ имидазола на протяжении 20 объемов колонки. Конечную очистку завершали с помощью эксклюзионной колонки Superdex 200 препаративного класса. Очищенный белок хранили при -80°C в 20 мМ HEPES pH 7,5 и 100 мМ NaCl. Тожественность белка подтверждали посредством отпечатков масс пептидов и предсказанной молекулярной массы, подтвержденной масс-спектрометрией.

Протокол для мутантных исследований бромодоменов BRD2, 3, 4 и T, BD1 + BD2.

Все исследуемые компоненты растворяли в буферной композиции 50 мМ HEPES pH 7,4, 50 мМ NaCl, 5% глицерин, 1 мМ DTT и 1 мМ CHAPS. Конечная концентрация бромодоменных белков состав-

ляла 10 нМ, и лиганд Alexa Fluor 647 был при значении Kd. Эти компоненты предварительно смешивали и 5 мкл этой реакционной смеси добавляли во все лунки, содержащие 50 нл различных концентраций тестового соединения или носителя DMSO (конечная концентрация DMSO 0,5%), черных 384-луночных планшетов для микротитрования малого объема Greiner и инкубировали в темноте в течение 30 мин при к.т. Во все лунки добавляли 5 мкл смеси для детектирования, содержащей 1,5 нМ конечной концентрации анти-His6 европиевого хелата, и далее снова инкубировали в темноте в течение по меньшей мере 30 мин. Затем планшеты считывали на планшетном ридере Envision, ( $\lambda_{ex} = 317$  нм, донор  $\lambda_{em} = 615$  нм; акцептор  $\lambda_{em} = 665$  нм; дихроичный двойной LANCE). Измерения интенсивности разрешенной во времени флуоресценции осуществляли для обеих длин волн эмиссии, вычисляли соотношение донор/акцептор и использовали для анализа данных. Все данные нормализовали к среднему из 16 наибольших (ингибиторный контроль - пример 11 из WO 2011/054846A1) и 16 наименьших (DMSO) контрольных лунок в каждом планшете. Затем применяли четырехпараметрическую интерполяционную кривую следующего вида:

$$y = a + ((b-a)/(1+(10^x/10^c)^d),$$

где a представляет собой минимум;

b представляет собой угловой коэффициент Хилла;

c представляет собой  $pIC_{50}$ ;

d представляет собой максимум.

Результаты.

Все примеры, кроме примеров 82, 92, 93, 271, 286 и 304, исследовали в вышеуказанном исследовании BRD4, и было обнаружено, что они имеют средний  $pIC_{50}$  в диапазоне от 4,5 до 8,0 в исследовании BRD4 BD1 и средний  $pIC_{50}$  в диапазоне от 4,4 до 7,2 в исследовании BRD4 BD2, за исключением примеров 21, 24, 48, 60 и 302, которые имели  $pIC_{50}$  меньше 4,3 в исследовании BRD4 BD2. Было обнаружено, что пример 303 имеет средний  $pIC_{50}$  7,3 в исследовании BRD4 BD1 и средний  $pIC_{50}$  6,8 в исследовании BRD4 BD2. Было обнаружено, что пример 68 имеет среднюю  $pIC_{50}$  6,6 в исследовании BRD4 BD1 и средний  $pIC_{50}$  6,2 в исследовании BRD4 BD2. Было обнаружено, что пример 305 имеет средний  $pIC_{50}$  7,3 в исследовании BRD4 BD1 и средний  $pIC_{50}$  6,4 в исследовании BRD4 BD2. Было обнаружено, что пример 66 имеет средний  $pIC_{50}$  6,7 в исследовании BRD4 BD1 и средний  $pIC_{50}$  5,9 в исследовании BRD4 BD2. Было обнаружено, что эдисилатная соль примера 303 имеет средний  $pIC_{50}$  7,3 в исследовании BRD4 BD1 и средний  $pIC_{50}$  6,6 в исследовании BRD4 BD2.

Измерение индуцированной LPS выработки MCP-1 из цельной человеческой крови.

Активация моноцитных клеток агонистами толл-подобных рецепторов, такими как бактериальный липосахарид (LPS), приводит к выработке ключевых воспалительных медиаторов, включая MCP-1. Такие пути широко считаются центральными в патофизиологии различных аутоиммунных и воспалительных расстройств. Кровь собирают в пробирку, содержащую гепарин натрия (Leo Pharmaceuticals) (10 единиц гепарина/мл крови). Подготавливали 96-луночные планшеты для соединений, содержащие 1 мкл тестового образца в 100% DMSO (два параллельных опыта для учета вариативности доноров). 130 мкл цельной крови вносили в каждую лунку 96-луночных планшетов для соединений и инкубировали в течение 30 мин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Во все лунки планшетов для соединений добавляли 10 мкл липополисахарида (от *Salmonella typhosa*, L6386), растворенного в PBS (конечная тестовая концентрация 200 нг/мл). Затем планшеты помещали в увлажненный инкубатор первичных клеток в течение 18-24 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Во все лунки планшетов для соединений, содержащие кровь, добавляли 140 мкл PBS. Затем планшеты герметизировали и центрифугировали в течение 10 мин при 2500 об./мин. 25 мкл надосадочной жидкости клеток помещали в 96-луночный планшет MSD, предварительно покрытый иммобилизованным человеческим антителом MCP-1. Планшеты герметизировали и помещали на шейкер при 600 об./мин в течение 1 ч (к.т.). В каждую лунку планшета MSD добавляли 25 мкл античеловеческого антитела MCP-1, меченого реагентом MSD SULFO-TAG™ (маточный раствор 50X разбавляли 1:50 с помощью Diluent 100, конечная тестовая концентрация представляет собой 1 мкг/мл). Затем планшеты повторно герметизировали и встряхивали в течение последующего часа, после чего промывали с помощью PBS. Затем в каждую лунку добавляли 150 мкл 2X MSD Read Buffer T (маточный раствор 4X MSD Read Buffer T разбавляли 50:50 деионизированной водой) и планшеты считывали на MSD Sector Imager 6000. Из данных получали кривые концентрация-ответ для каждого соединения и рассчитывали значение  $pIC_{50}$ .

Результаты.

Все примеры (за исключением примеров 2-11, 13, 15-36, 38-62, 65, 67, 69-79, 81-88, 90, 91, 93-94a, 95-99, 137-143, 145, 147, 150-156, 184-190, 192-210, 234-247, 271, 285-286, 288, 293, 301-302, 304, 310, 313 и 324) тестировали в вышеуказанном исследовании и было обнаружено, что они имеют средний  $pIC_{50}$  в диапазоне от 4,6 до 8,8. Пример 303 имел средний  $pIC_{50}$  7,6. Пример 68 имел средний  $pIC_{50}$  5,4. Пример 305 имел средний  $pIC_{50}$  8,0. Пример 66 имел средний  $pIC_{50}$  6,0. Эдисилатная соль примера 303 имела средний  $pIC_{50}$  7,5.

Эти данные демонстрируют, что ингибиторы бромодомена, протестированные в вышеуказанном исследовании цельной крови, ингибировали образование ключевого воспалительного медиатора MCP-1.

Гидролиз с помощью hCES-1.

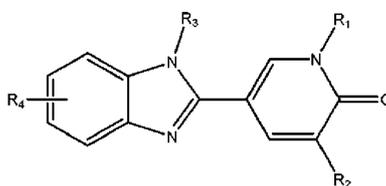
Гидролиз ESM-содержащих ингибиторов ВЕТ карбоксиэстеразой-1 (CES1) представляет собой один из аспектов доставки нацеленной молекулы. Скорости гидролиза определенных соединений по изобретению рекомбинантной человеческой CES1 определяли с помощью HPLC исследования. Рекомбинантную человеческую CES1 (Gly18-Glu563, несущую полигистидиновую метку на С-конце), экспрессированную в человеческих клетках и очищенную до гомогенности, получали от Novoprotein, Summit, New Jersey, USA (кат. № C450). Реакции проводили в 384-луночных планшетах при 20°C в буфере 50 мМ фосфата натрия pH 7,5/100 мМ NaCl. В исследованиях использовали фиксированную концентрацию тестового соединения (50 мкМ) и CES1 (50 нМ) и течение времени реакции получали путем остановки образцов в увеличивающееся время путем добавления муравьиной кислоты для снижения pH. Затем остановленные образцы анализировали посредством HPLC для отделения полученной кислоты от негидролизованного эфира с использованием 50×2 мм, C18 5 мкм колонки для обращенно-фазовой хроматографии (Phenomenex Gemini) при скорости потока 1 мл/мин с использованием градиента ацетонитрил в воде, содержащей 0,1%-ную муравьиную кислоту. Хроматографию контролировали с использованием поглощения при длине волны 300 нм. % образовавшегося продукта определяли с использованием интегрированных пиковых областей и использовали для определения исходной скорости реакции. Получали конкретную активность CES1 в отношении каждого тестового соединения в этих условиях (в единицах мкМ/мин/мкМ) путем деления исходной скорости реакции на концентрацию CES1.

Результаты.

В вышеуказанном исследовании примеры 1, 5, 13, 14, 98, 100, 102, 104, 109a, 110, 112, 116, 119, 120, 124, 125, 127, 128, 136, 139, 139a/b, 140, 141, 143, 146, 147, 155, 157, 159, 160, 168, 173, 181a, 184, 187, 189, 211, 219-222, 225a/b, 228, 228a/b, 229a/b, 230, 250, 258-259, 263, 268, 287, 289, 303 и 305 имели скорости гидролиза от 0,05 до 30,92 (мкМ тестового соединения, гидролизованного в 1 мин, на 1 мкМ CES1). В вышеуказанном исследовании пример 303 имел среднюю скорость гидролиза 0,21 (n=2). В вышеуказанном исследовании пример 305 имел среднюю скорость гидролиза 0,31 (n=2) (мкМ тестового соединения, гидролизованного в 1 мин, на 1 мкМ CES1). Примеры 16, 138, 156, 212, 214, 216 и 162a были протестированы, но не имели определяемой скорости гидролиза в этом исследовании.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль

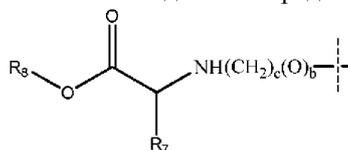


(I),

где каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляет собой водород или метил при условии, что по меньшей мере один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляет собой метил;

R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил или -CHR<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>4</sub> присоединен в положении 5 или 6 бензимидазола и представляет собой



R<sub>5</sub> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>1-3</sub>-алкокси или -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>OR<sub>9</sub>;

R<sub>6</sub> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>1-3</sub>-алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, гидроксил, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, галоген, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где указанные C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>1-3</sub>-алкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sub>10</sub>, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил могут быть замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-3</sub>-алкила, C<sub>1-3</sub>-алкокси, галогена, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH и -COCH<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-циклоалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-гетероциклоалкил или -CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;

R<sub>8</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или -CHR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, где указанный C<sub>1-6</sub>-алкил возможно замещен C<sub>1-3</sub>-алкокси, R<sub>16</sub> представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>-алкил и R<sub>17</sub> представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый из R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> и R<sub>18</sub> независимо представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>-алкил;

$R_{13}$  представляет собой водород, гидроксил,  $-CH_2OR_{18}$ , галоген,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ , 1H-имидазол-4-ил,  $-SH$ ,  $-SeH$ ,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси, фенил или 4-гидроксифенил, где указанный  $C_{1-3}$ алкил или  $C_{1-3}$ алкокси может быть замещен галогеном, гидроксилом,  $-NHC(=NH_2)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$  или  $-SCH_3$ ;

a равен 0, 1, 2 или 3;

b равен 0 или 1;

c равен 1, 2 или 3 при условии, что когда b равен 1, тогда c равен 2 или 3;

каждый из d и e независимо равен 1 или 2;

каждый из g и h независимо равен 0, 1 или 2;

"циклоалкил" относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, имеющему 3-7 атомов углерода;

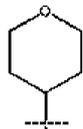
"гетероциклоалкил" относится к насыщенному или ненасыщенному 3-7-членному моноциклическому или бициклическому кольцу, содержащему один или два неуглеродных атома, которые выбраны из азота, кислорода и серы, где гетероциклоалкил может содержать одну или более групп  $C(O)$ ,  $S(O)$  или  $SO_2$ ;

"арил" относится к моноциклическому или бициклическому углеводородному ароматическому радикалу;

"гетероарил" относится к моноциклическому или бициклическому ароматическому радикалу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из S, N и O.

2. Соединение по п.1, где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  представляет собой метил.

3. Соединение по п.1 или 2, где  $R_3$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил или группу  $-CHR_5R_6$ , где  $R_5$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил и  $R_6$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил может быть замещен  $C_{1-3}$ алкилом или  $-COCH_3$ .

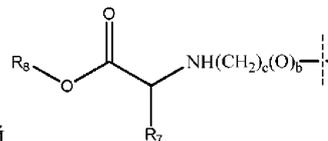


4. Соединение по п.3, где  $R_6$  представляет собой

5. Соединение по п.3 или 4, где  $R_5$  представляет собой водород.

6. Соединение по п.1 или 2, где  $R_3$  представляет собой  $-CHR_5(CH_2)_dR_6$ ,  $R_5$  представляет собой  $-(CH_2)_dOR_9$ , a равен 0 и  $R_6$  представляет собой  $-(CH_2)_eOR_{10}$ .

7. Соединение по любому из пп.1-6, где b равен 0 и c равен 1.



8. Соединение по любому из пп.1-7, где  $R_4$  представляет собой

9. Соединение по любому из пп.1-8, где  $R_7$  представляет собой водород, метил, изопропил, втор-бутил, изобутил,  $-CH_2$ -фенил,  $-CH_2$ -4-гидроксифенил,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-CH_2SeH$ ,  $-(CH_2)_2SCH_3$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_2CONH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $(CH_2)_3NHC(=NH_2)NH_2$  или  $-CH_2$ -1H-имидазол-4-ил.

10. Соединение по п.9, где  $R_7$  представляет собой  $-CH(CH_3)OH$ .

11. Соединение по п.8, где  $R_8$  представляет собой изопропил, изобутил или циклопентил.

12. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

трет-бутил-(2S,3R)-2-[[1-[[3R]-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноата;

трет-бутил-(2S,3R)-2-([2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино)-3-гидроксипропаноата;

2-метилпропил-(2S)-2-([2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси)этил]амино]-3-гидроксипропаноата;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-([2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3S)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино)-3-гидроксипропаноата;

трет-бутил-(2S,3R)-2-[[1-[[3R]-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноата;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[1-[[3R]-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино]-3-гидроксипропаноата;

2-метилпропил-(2S,3R)-2-([2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-3-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино)-3-гидроксипропаноата;

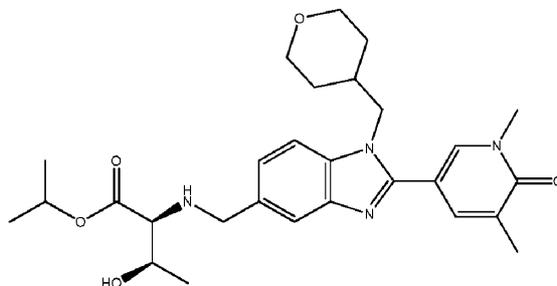
циклопентил-(2S)-2-([2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси)этил]амино]пропаноата;

пропан-2-ил-(2S)-2-([2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси)этил]амино]-3-гидроксипропаноата;

пропан-2-ил-(2S,3R)-2-[[1-[[3R]-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил]-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-

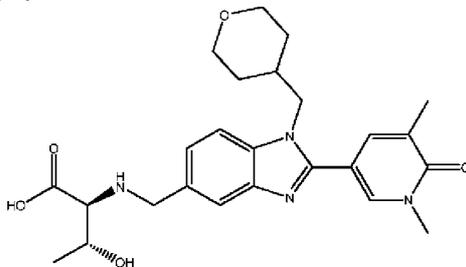
дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил)метил]амино)-3-гидроксипропаноата;  
 пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино)-3-гидроксипропаноата;  
 циклобутил-(2S,3R)-2-({[1-({[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил}-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]амино)-3-гидроксипропаноата;  
 пропан-2-ил-(2S)-2-({[1-({[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил}-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]амино)-3-метилпропаноата;  
 циклопентил-(2S)-2-([2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси}этил)амино]-3-метоксипропаноата;  
 2,2-диметилпропил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино)-3-гидроксипропаноата;  
 пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино)-3-гидроксипропаноата;  
 циклобутил-(2S,3R)-2-([2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси}этил)амино]-3-гидроксипропаноата;  
 циклопентил-(2S)-2-([2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]окси}этил)амино]пропаноата;  
 пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-3-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино)-3-гидроксипропаноата;  
 пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[1-({[(3S)-1-ацетилпиперидин-3-ил]метил}-2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-1,3-бензодиазол-6-ил)метил]амино)-3-гидроксипропаноата;  
 пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино)-3-гидроксипропаноата;  
 пропан-2-ил-(2S,3R)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]амино)-3-гидроксипропаноата;  
 циклобутил-(2R,3S)-2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-[(3R)-оксан-3-илметил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил]метил]амино)-3-гидроксипропаноата и  
 (3S)-оксолан-3-ил-(2S,3R)-2-([2-({[2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-(оксан-4-илметил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]окси}этил)амино]-3-гидроксипропаноата,  
 или его соль.

13. Соединение по п.1, представляющее собой (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноат формулы



или его соль.

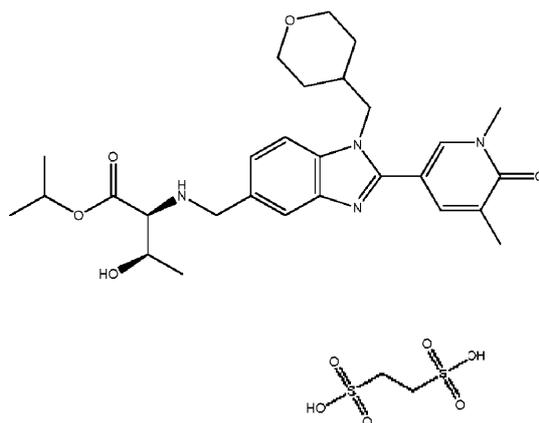
14. Соединение по п.1, представляющее собой (2S,3R)-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропановую кислоту формулы



или его соль.

15. Соединение по любому из пп.1-14 в форме фармацевтически приемлемой соли.

16. Соединение по п.1, представляющее собой соль 1,2-этанedisульфоновой кислоты (2S,3R)-изопропил-2-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-3-гидроксипропаноата формулы



17. Соединение по п.16, которое находится, по существу, в кристаллической форме и имеет пики рентгеновской дифракции на порошке при значениях  $2\theta$  5,4, 8,8, 9,9, 11,6, 13,8, 16,9, 18,0, 16,6, 19,1, 19,4, 19,8, 20,4, 20,9, 21,3, 22,0, 22,4, 22,9, 23,4, 24,9 и 25,1° с ошибкой эксперимента  $\pm 0,1^\circ 2\theta$ .

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как оно определено в любом из пп.1-17, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

19. Применение соединения по любому из пп.1-17 в лечении заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена.

20. Применение по п.19 в лечении острых или хронических аутоиммунных или воспалительных состояний.

21. Применение по п.20 в лечении ревматоидного артрита, остеоартрита, острой подагры, псориаза, системной красной волчанки, рассеянного склероза или воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона и неспецифического язвенного колита).

22. Применение по п.21 в лечении ревматоидного артрита.

23. Применение по п.21 в лечении псориаза.

