

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 037318

(13) B1

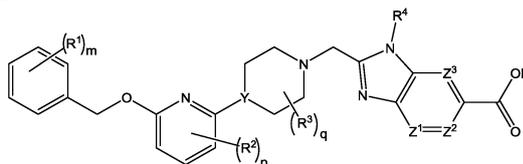
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- |                                       |            |               |   |
|---------------------------------------|------------|---------------|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2021.03.11 | (51) Int. Cl. | C07D 401/14 (2006.01)<br>C07D 405/14 (2006.01)<br>C07D 413/14 (2006.01)<br>C07D 471/04 (2006.01)<br>C07D 487/04 (2006.01)<br>A61K 31/497 (2006.01)<br>A61K 31/4427 (2006.01)<br>A61P 3/00 (2006.01) |
| (21) Номер заявки                     | 201991193  |               |   |
| (22) Дата подачи заявки               | 2017.12.01 |               |   |

## (54) АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА GLP-1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

- |   |   |
|---|---|
| (31) 62/435,533   | (56) WO-A1-2011143365<br>US-A1-2004127504 |
| (32) 2016.12.16   |   |
| (33) US   |   |
| (43) 2020.01.31   |   |
| (86) PCT/IB2017/057577  |   |
| (87) WO 2018/109607 2018.06.21  |   |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br>ПФАЙЗЕР ИНК. (US)  |   |
| (72) Изобретатель:<br>Эспнес Гэри Эрик, Бэгли Скотт У.,<br>Курто Джон М., Доулинг Мэттью С.,<br>Эдмондс Дэвид Джеймс, Флэнаган<br>Марк Э., Футатсуги Кентаро,<br>Гриффит Дэвид А., Хуард Ким,<br>Ингл Гаджендра, Цзяо Вэньхуа,<br>Лимберакис Крис, Матьоветз<br>Алан М., Пиотровски Дэвид У.,<br>Раджери Роджер Б. (US) |   |
| (74) Представитель:<br>Поликарпов А.В., Соколова М.В.,<br>Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев<br>А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)  |   |

- (57) В изобретении предложены 6-карбоновые кислоты бензимидазолов и 4-аза-, 5-аза-, 7-аза- и 4,7-диаза-бензимидазолов формулы I



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $m$ ,  $p$  и  $q$  являются такими, как определено в описании изобретения, в качестве агонистов GLP-1R, а также способы получения указанных соединений и способы, включающие введение указанных соединений нуждающемуся в этом млекопитающему.

B1

037318

037318

B1

### Область изобретения

Предложены 6-карбоновые кислоты бензимидазолов и 4-аза-, 5-аза-, 7-аза- и 4,7-диаза-бензимидазолов в качестве агонистов GLP-1R, способы получения указанных соединений и способы, включающие введение указанных соединений нуждающемуся в этом млекопитающему.

#### Предшествующий уровень техники

Диабет является основной проблемой здравоохранения из-за увеличения его распространения и связанных с ним рисков для здоровья. Это заболевание характеризуется высокими уровнями глюкозы в крови, обусловленными нарушениями продуцирования инсулина, действия инсулина или и того, и другого. Признаны две основные формы диабета: диабет типа 1 и диабет типа 2. Диабет типа 1 (T1D) развивается, когда иммунная система организма разрушает бета-клетки поджелудочной железы, единственные клетки в организме, которые вырабатывают гормон инсулин, регулирующий уровень глюкозы в крови. Чтобы выжить, люди с диабетом типа 1 должны вводить инсулин инъекцией или насосом. Сахарный диабет типа 2 (упоминаемый, как правило, T2DM) обычно начинается либо с резистентности к инсулину, либо когда продуцирование инсулина является недостаточным для поддержания приемлемого уровня глюкозы.

В настоящее время доступны различные фармакологические подходы для лечения гипергликемии и, следовательно, T2DM (Hampp, C. et al. Use of Antidiabetic Drugs in U.S., 2003-2012, Diabetes Care 2014, 37, 1367-1374). Эти подходы могут быть сгруппированы в шесть основных классов, каждый из которых действует через разные первичные механизмы: (A) секретороги инсулина, включая сульфонилмочевины (например, глипизид, глимеприд, глибурид), меглитиниды (например, натеглидин, репаглидин), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин, саксоглиптин) и агонисты рецептора глюкогапоподобного белка-1 (GLP-1R) (например, лираглутид, албиглутид, экзенатид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид), которые усиливают секрецию инсулина, действуя на бета-клетки поджелудочной железы. Сульфонилмочевины и меглитиниды имеют ограниченную эффективность и переносимость, вызывают увеличение массы тела и часто индуцируют гипогликемию. Ингибиторы DPP-IV имеют ограниченную эффективность. Имеющиеся в продаже агонисты GLP-1R представляют собой пептиды, вводимые подкожными инъекциями. Лираглутид был одобрен дополнительно для лечения ожирения. (B) Бигуаниды (например, метформин), как полагают, действуют в основном, снижая продуцирование глюкозы в печени. Бигуаниды часто вызывают расстройства желудочно-кишечного тракта и молочный ацидоз, что также ограничивает их применение. (C) Ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, акарбоза) снижают кишечное всасывание глюкозы. Эти агенты часто вызывают желудочно-кишечные расстройства. (D) Тиазолидиндионы (например, пиоглитазон, росиглитазон) действуют на конкретный рецептор (активируемый пролифератором пероксисом рецептор-гамма) в печени, мышечных и жировых тканях. Они регулируют метаболизм липидов, впоследствии усиливающий ответ этих тканей на действия инсулина. Частое применение этих лекарственных средств может приводить к увеличению массы тела и может вызывать отечность и анемию. (E) Инсулин применяют в более тяжелых случаях, либо один, либо в комбинации с вышеуказанными агентами, и их частое применение также может приводить к увеличению массы тела и несет риск гипогликемии. (F) Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2) (например, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин) ингибируют реабсорбцию глюкозы в почках и тем самым снижают уровни глюкозы в крови. Этот развивающийся класс лекарственных средств может быть связан с кетоацидозом и инфекциями мочевыводящих путей.

Тем не менее, за исключением агонистов GLP-1R и ингибиторов SGLT2, эти лекарственные средства имеют ограниченную эффективность и не решают важнейшие проблемы, ухудшение функции  $\beta$ -клеток и усугубление ассоциированного ожирения.

Ожирение является хроническим заболеванием, которое в современном обществе сильно распространено и ассоциируется с многочисленными медицинскими проблемами, включающими гипертензию, гиперхолестеринемию и коронарную болезнь сердца. Оно также тесно связано с T2DM и резистентностью к инсулину, которая обычно сопровождается гиперинсулинемией или гипергликемией, или обеими. Кроме того, T2DM связан с двух-четырёхкратным увеличением риска коронарно-артериального заболевания. В настоящее время, лечением, которое устраняет ожирение с высокой эффективностью, является только бариатрическая хирургия, но это лечение является дорогостоящим и рискованным. Фармакологическое вмешательство обычно менее эффективно и связано с побочными эффектами. Следовательно, существует очевидная потребность в более эффективном фармакологическом вмешательстве с меньшими побочными эффектами и удобным введением.

Хотя T2DM чаще всего связан с гипергликемией и резистентностью к инсулину, другие заболевания, связанные с T2DM, включают гепатическую резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, ожирение, дислипидемию, гипертензию, гиперинсулинемию и неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD).

NAFLD представляет собой печеночное проявление метаболического синдрома и представляет собой спектр печеночных состояний, охватывающий стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиб-

роз, цирроз и в перспективе печеночноклеточную карциному. NAFLD и NASH считаются основными жировыми заболеваниями печени, так как они имеют место у наибольшей части индивидуумов с повышенными уровнями печеночных липидов. Тяжесть NAFLD/NASH зависит от наличия липида, инфильтрации воспалительных клеток, баллонирования гепатоцитов и степени фиброза. Хотя не у всех индивидуумов со стеатозом развивается NASH, у значительной части все же развивается.

GLP-1 представляет собой гормон инкретин длиной 30 аминокислот, секретлируемый L-клетками в кишечнике в ответ на проглатывание пищи. Было показано, что GLP-1 стимулирует секрецию инсулина физиологическим и глюкоза-зависимым образом, снижает секрецию глюкагона, ингибирует опорожнение желудка, снижает аппетит и стимулирует пролиферацию бета-клеток. В неклинических экспериментах GLP-1 стимулирует продолжение компетенции бета-клеток путем стимулирования транскрипции генов, важных для глюкоза-зависимой секреции инсулина, и путем стимулирования неогенеза бета-клеток (Meier, et al. *Biodrugs*. 2003; 17 (2): 93-102).

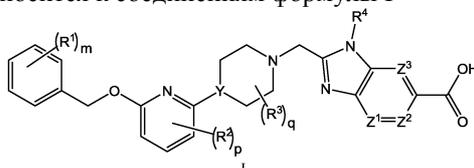
У здорового индивидуума GLP-1 играет важную роль в регулировании постпрандиальных уровней глюкозы в крови, стимулируя глюкоза-зависимую секрецию инсулина поджелудочной железой, приводящую к увеличению всасывания глюкозы на периферии. GLP-1 также подавляет секрецию глюкагона, что приводит к снижению продукции глюкозы в печени. Кроме того, GLP-1 задерживает опорожнение желудка и замедляет моторику тонкого кишечника, задерживая всасывание пищи. У людей с T2DM нормальный постпрандиальный рост GLP-1 отсутствует или понижен (Vilsboll T, et al. *Diabetes*. 2001. 50; 609-613).

Hoist (*Physiol. Rev.* 2007, 87, 1409) и Meier (*Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8, 728) сообщают, что агонисты рецепторов GLP-1, такие как GLP-1, лираглутид и экзендин-4, обладают 3 основными фармакологическими активностями, направленными на улучшение гликемического контроля у пациентов с T2DM за счет снижения уровня глюкозы натощак и постпрандиального уровня глюкозы (FPG и PPG): (1) повышение глюкоза-зависимой секреции инсулина (улучшение первой и второй фазы), (2) активность подавления глюкагона при гипергликемических состояниях, (3) замедление скорости опорожнения желудка, приводящее к замедлению всасывания глюкозы, получаемой с пищей.

Остается потребность в легко осуществляемом предупреждении и/или лечении кардиометаболических и ассоциированных заболеваний.

#### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I



или их фармацевтически приемлемым солям,

где каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C_{1-3}$ алкил или  $-OC_{1-3}$ алкил, где алкил  $C_{1-3}$ алкила и  $OC_{1-3}$ алкила замещен 0-3 атомами F;

$m$  равно 0, 1, 2 или 3;

каждый  $R^2$  независимо представляет собой F, Cl или  $-CN$ ;

$p$  равно 0, 1 или 2;

каждый  $R^3$  независимо представляет собой F,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-C_{1-3}$ алкил,  $-OC_{1-3}$ алкил или  $-C_{3-4}$ циклоалкил или 2  $R^3$  вместе могут циклизироваться с образованием  $-C_{3-4}$ спироциклоалкила, где алкил  $C_{1-3}$ алкила и  $OC_{1-3}$ алкила, циклоалкила или спироциклоалкила может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 атомами F и 0-1 группой  $-OH$ ;

$q$  равно 0, 1 или 2;

Y представляет собой CH или N;

$R^4$  представляет собой  $-C_{1-3}$ алкил,  $-C_{0-3}$ алкилен- $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-C_{0-3}$ алкилен- $R^5$  или  $-C_{1-3}$ алкилен- $R^6$ , где указанный алкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из 0-3 атомов F и 0-1 заместителя, выбранного из групп  $-C_{0-1}$ алкилен- $CN$ ,  $-C_{0-1}$ алкилен- $OR^O$  и  $-N(R^N)_2$ , и

где указанные алкилен и циклоалкил независимо могут быть замещены, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из 0-2 атомов F и 0-1 заместителя, выбранного из групп  $-C_{0-1}$ алкилен- $CN$ ,  $-C_{0-1}$ алкилен- $OR^O$  и  $-N(R^N)_2$ ;

$R^5$  представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из

0-1 оксо ( $=O$ ),

0-1 группы  $-CN$ ,

0-2 атомов F и

0-2 заместителей, независимо выбранных из  $-C_{1-3}$ алкила и  $-OC_{1-3}$ алкила, где алкил  $C_{1-3}$ алкила и  $OC_{1-3}$ алкила может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбран-

ными из

0-3 атомов F,

0-1 группы -CN и

0-1 группы -OR<sup>0</sup>;

R<sup>6</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, где указанный гетероарил может быть замещен 0-2 заместителями, когда позволяет валентность, независимо выбранными из

0-2 галогенов,

0-1 заместителя, выбранного из -OR<sup>0</sup> и -N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>; и

0-2-C<sub>1-3</sub>алкилов, где алкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из

0-3 атомов F и

0-1-OR<sup>0</sup>;

каждый R<sup>0</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-3</sub>алкил, где C<sub>1-3</sub>алкил может быть замещен 0-3 атомами F;

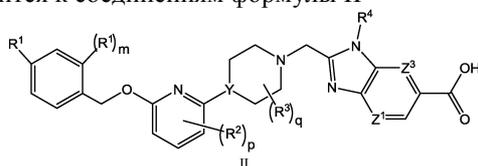
каждый R<sup>N</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-3</sub>алкил;

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

каждый из Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> независимо представляет собой -CR<sup>Z</sup> или N при условии, что когда Z<sup>1</sup> или Z<sup>3</sup> представляет собой N, тогда Z<sup>2</sup> представляет собой -CR<sup>Z</sup>; и

каждый R<sup>Z</sup> независимо представляет собой H, F, Cl или -CH<sub>3</sub>.

Другое воплощение относится к соединениям формулы II



или их фармацевтически приемлемым солям,

где m равно 0 или 1;

R<sup>2</sup> представляет собой F;

p равно 0 или 1 и

q равно 0 или 1.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I или II,

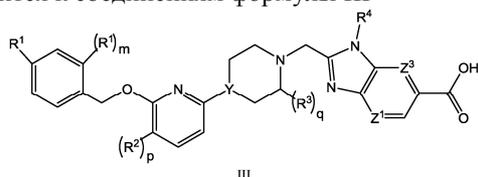
где m равно 0 или 1;

q равно 0 или 1 и

R<sup>3</sup> представляет собой -F, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CF<sub>3</sub>, изопропил или циклопропил,

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы III



или их фармацевтически приемлемым солям,

где m равно 0 или 1;

R<sup>2</sup> представляет собой F;

p равно 0 или 1;

R<sup>3</sup> представляет собой -C<sub>1-2</sub>алкил, где -C<sub>1-2</sub>алкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 атомами F; и

q равно 0 или 1.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III, где каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой F, Cl, -CN, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>, или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III,

где R<sup>3</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>;

q равно 0 или 1 и

R представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкилен-R<sup>5</sup> или C<sub>1-3</sub>алкилен-R<sup>6</sup>,

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III,

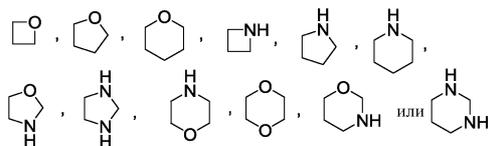
где R<sup>4</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой 4-5-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из

0-2 атомов F и

0-1 заместителя, выбранного из -OCH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III, где гетероциклоалкил представляет собой



где гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, например, замещающими водород, независимо выбранными из

0-1 оксо (O=),

0-1 группы -CN,

0-2 атомов F и

0-2 заместителей, независимо выбранных из -C<sub>1-3</sub>алкила и -OC<sub>1-3</sub>алкила, где алкил C<sub>1-3</sub>алкила и OC<sub>1-3</sub>алкила независимо может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из

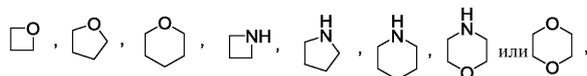
0-3 атомов F,

0-1 группы -CN и

0-1 группы -OR<sup>0</sup>,

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III, где гетероциклоалкил представляет собой



где гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, например, замещающими водород, независимо выбранными из

0-1 группы -CN,

0-2 атомов F и

0-2 заместителей, независимо выбранных из -C<sub>1-3</sub>алкила и -OC<sub>1-3</sub>алкила, где алкил C<sub>1-3</sub>алкила и OC<sub>1-3</sub>алкила независимо может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из

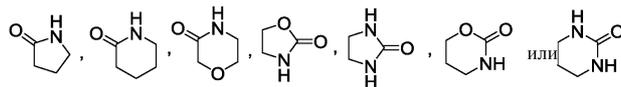
0-3 атомов F,

0-1 группы -CN и

0-1 группы -OR<sup>0</sup>,

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III, где гетероциклоалкил представляет собой



где гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-1 заместителем, например, замещающим водород, выбранным из

группы -CN,

атома F и

0-1 заместителя, независимо выбранного из -C<sub>1-3</sub>алкила и -OC<sub>1-3</sub>алкила, где алкил C<sub>1-3</sub>алкила и OC<sub>1-3</sub>алкила может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из:

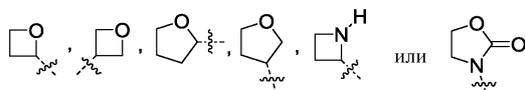
0-3 атомов F,

0-1 группы -CN и

0-1 группы -OR<sup>0</sup>;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III, где гетероциклоалкил представляет собой



и где гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-1 заместителем, например, замещающим водород, выбранным из

группы -CN,

атома F и

0-1 заместителя, независимо выбранного из  $-C_{1-3}$ алкила и  $-OC_{1-3}$ алкила, где алкил  $C_{1-3}$ алкила и  $OC_{1-3}$ алкила может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями:

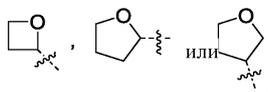
0-3 атомами F,

0-1 группы  $-CN$  или

0-1 группы  $-OR^O$ ,

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III, где гетероциклоалкил представляет собой



и где гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-1 метилом, где указанный метил может быть замещен 0-3 атомами F, или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям, независимо выбранным из одного или любой комбинации следующих соединений:

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(оксетан-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2R)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-{[4-(6-{[(4-циано-2-фторфенил)(метил-d2)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота;

2-{[(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-



фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое воплощение относится к соединению, которое представляет собой 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое воплощение представляет собой трис-соль 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты.

Другое воплощение представляет собой свободную кислоту 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту.

Другое воплощение относится к соединению, которое представляет собой 2-{[4-(6-{[(4-циано-2-фторфенил)(метил-d2)]окси} пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]метил}-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое воплощение относится к соединению, которое представляет собой 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III, где  $R^4$  представляет собой  $-CH_2-R^6$ , где  $R^6$  представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный гетероарил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из

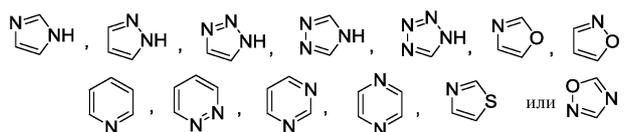
0-2 галогенов, где галоген независимо выбран из F и Cl,

0-1 группы  $-OCH_3$  и

0-1 группы  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CF_3$  или  $-CH_2CH_2OCH_3$ ;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III, где гетероарил представляет собой



где указанный гетероарил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, например, замещающими водород, независимо выбранными из

0-2 галогенов, где галоген независимо выбран из F и Cl,

0-1 заместителя, выбранного из  $-OR^O$  и  $-N(R^N)_2$ ; или

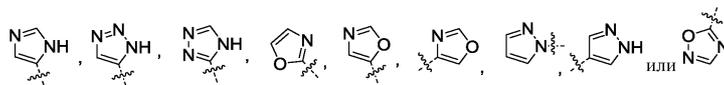
0-2- $C_{1-3}$ алкилов, где алкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из

0-3 атомов F и

0-1 группы  $-OR^O$ ;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III, где гетероарил представляет собой



где указанный гетероарил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, например, замещающими водород, независимо выбранными из

0-2 галогенов, где галоген независимо выбран из F и Cl,

0-1 заместителем, выбранным из  $-OR^O$  и  $-N(R^N)_2$ , или

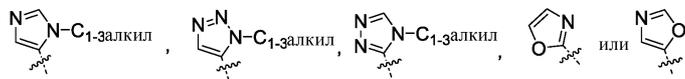
0-2- $C_{1-3}$ алкилов, где алкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из

0-3 атомов F и

0-1 группы  $-OR^O$ ; или

их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формул I, II или III, где гетероарил представляет собой



где  $C_{1-3}$ алкил на указанном гетероариле может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, например, замещающими водород, независимо выбранными из

0-3 атомов F и

0-1 группы  $-OR^O$ ;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям, независимо выбранным из одного или любой комбинации следующих соединений:

- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-4-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;
- 2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,2-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,2-оксазол-3-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота; или

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям, независимо выбранным из одного или любой комбинации следующих соединений:

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота; или

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям, независимо выбранным из одного или любой комбинации следующих соединений:

2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(2S)-4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(2S)-4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота; или

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метоксициклобутил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, раскрытых в данном документе, например к соединениям формул I, II или III, где каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой  $CR^Z$ , или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, раскрытых в данном документе, например к соединениям формул I, II или III, где  $R^Z$  представляет собой H, или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, раскрытых в данном документе, например к соединениям формул I, II или III, где каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой CH, или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, раскрытых в данном документе, например к соединениям формул I, II или III, где p равно 0 или 1; и  $R^2$  представляет собой F.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, раскрытых в данном документе, например к соединениям формул I, II или III, где  $R^3$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ; и q равно 1, или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, раскрытых в данном документе, например к соединениям формул I, II или III, где каждый  $R^1$  независимо представляет собой F, Cl или  $-CN$ , или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, раскрытых в данном документе, например к соединениям формул I, II или III, где  $R^4$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ , или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, раскрытых в данном документе, например к соединениям формул I, II или III, где  $R^4$  представляет собой  $-CH_2-R^6$ , или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, раскрытых в данном документе, например к соединениям формул I, II или III, где соединение представляет собой свободную кислоту.

В другом воплощении изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формул I, II или III или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Изобретение также охватывает следующие воплощения:

соединение формул I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства;

соединение формул I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, для применения в предупреждении и/или лечении кардиометаболических и ассоциированных заболеваний, обсуждаемых в данном документе, включая T2DM,

предиабет, NASH и сердечно-сосудистое заболевание;

способ лечения заболевания, при котором показан агонист GLP-1R, у субъекта, нуждающегося в таком предупреждении и/или лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул I, II или III или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе;

применение соединения формул I, II или III или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором показан агонист GLP-1R;

соединение формул I, II или III или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан агонист GLP-1R; или

фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, при котором показан агонист GLP-1R, содержащая соединение формул I, II или III или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе.

Соединение каждого примера или его фармацевтически приемлемая соль может быть заявлено индивидуально или сгруппировано вместе в любой комбинации с любым количеством каждого и всех воплощений, описанных в данном документе.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формул I, II или III или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении кардиометаболических и ассоциированных заболеваний, обсуждаемых в данном документе, включая T2DM, предиабет, NASH и сердечно-сосудистое заболевание.

Другое воплощение изобретения относится к соединению формул I, II или III или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, для применения в лечении и/или для лечения кардиометаболических и ассоциированных заболеваний, включающих диабет (T1D и/или T2DM, в том числе предиабет), идиопатический T1D (типа 1b), латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA), T2DM раннего начала (EOD), атипичный диабет молодых (YOAD), диабет по взрослому типу у молодых (MODY), диабет, связанный с недостаточностью питания, гестационный диабет, гипергликемию, резистентность к инсулину, гепатическую резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек (например, острое почечное расстройство, дисфункция канальцев, провоспалительные изменения проксимальных канальцев), диабетическую ретинопатию, адипоцитарную дисфункцию, висцеральное отложение жира, апноэ во сне, ожирение (в том числе гипоталамическое ожирение и моногенное ожирение) и связанные сопутствующие заболевания (например, остеоартрит и недержание мочи), расстройства приема пищи (в том числе синдром компульсивного переедания, нервную булимию и синдромное ожирение, такое как синдромы Прадера-Вилли (Prader-Willi) и Бардета-Бидла (Bardet-Biedl)), увеличение массы тела из-за использования других агентов (например, из-за использования стероидов и антипсихотических средств), чрезмерное пристрастие к сахару, дислипидемию (в том числе гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, повышенный общий уровень холестерина, высокий уровень LDL холестерина и низкий уровень HDL холестерина), гиперинсулинемию, NAFLD (в том числе связанные заболевания, такие как стеатоз, NASH, фиброз, цирроз и печеночноклеточная карцинома), сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз (в том числе коронарно-артериальное заболевание), периферическое сосудистое заболевание, гипертензию, эндотелиальную дисфункцию, нарушение податливости сосудов, конгестивную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, травматическое повреждение головного мозга, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, постпрандиальную липемию, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, болезнь Паркинсона, гипертрофию левого желудочка, периферическое артериальное заболевание, дегенерацию желтого пятна, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, преходящие ишемические приступы, сосудистый рестеноз, нарушение метаболизма глюкозы, состояния нарушенного уровня глюкозы в плазме крови натощак, гиперурикемию, подагру, эректильную дисфункцию, болезни кожи и соединительной ткани, псориаз, изъязвления стопы, неспецифический язвенный колит, гиперполипротеин В-липопротеинемия, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нарушение познавательной способности, воспалительное заболевание кишечника, синдром короткого кишечника, болезнь Крона, колит, синдром раздраженного кишечника, предупреждение или лечение синдрома поликистоза яичника и лечение зависимости (например, алкогольной и/или лекарственной зависимости).

В данном документе использованы следующие сокращения:

Термин "алкил", используемый в данном документе, означает одновалентную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью формулы  $-C_nH_{(2n+1)}$ . Не являющиеся ограничительными примеры включают метил, этил, пропил, бутил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил и гексил.

Термин "алкилен", используемый в данном документе, означает двухвалентную углеводородную

группу с прямой или разветвленной цепью формулы  $-C_nH_{2n}$ . Не являющиеся ограничительными примеры включают этилен, и пропилен.

Термин "циклоалкил", используемый в данном документе, означает циклическую, одновалентную углеводородную группу формулы  $-C_nH_{(2n-1)}$ , содержащую по меньшей мере три атома углерода. Не являющиеся ограничительными примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

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

Термин "гетероциклоалкил", используемый в данном документе, относится к циклоалкильной группе, в которой одна или более кольцевых метиленовых групп ( $-CH_2-$ ) замещена группой, выбранной из  $-O-$ ,  $-S-$  или атома азота, где атом азота может обеспечивать точку присоединения или может быть замещен, как предложено в каждом воплощении. В тех случаях, когда атом азота обеспечивает точку присоединения, изображение структуры гетероциклоалкила будет иметь водород на указанном атоме азота. Как правило, гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из оксо,  $-CN$ , галогена, алкила и группы  $-O$ -алкил, и алкил может быть дополнительно замещен. Следует отметить, что в случае замещения 0 гетероциклоалкил является незамещенным.

Термин "гетероарил", используемый в данном документе, относится к моноциклическому ароматическому углеводороду, содержащему от 5 до 6 атомов углерода, в котором по меньшей мере один кольцевой атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из атома кислорода, атома азота и атома серы. Такая гетероарильная группа может быть присоединена через кольцевой атом углерода или, если валентность позволяет, через кольцевой атом азота. Как правило, гетероарил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $OH$ , алкила, группы  $O$ -алкил и amino (например,  $NH_2$ ,  $NH$ -алкил,  $N(алкил)_2$ ), и алкил может быть дополнительно замещен. Следует отметить, что в случае замещения 0 гетероарил является незамещенным.

Комнатная температура: КТ.

Метанол: MeOH.

Этанол: EtOH.

Изопропанол: iPrOH.

Этилацетат: EtOAc.

Тetraгидрофуран: THF.

Толуол: PhCH<sub>3</sub>.

Карбонат цезия: Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

бис-(Триметилсилил)амид лития: LiHMDS.

трет-Бутоксид натрия: NaOtBu.

трет-Бутоксид калия: KOtBu.

Диизопропиламид лития: LDA.

Триэтиламин: Et<sub>3</sub>N.

N,N-Диизопропилэтиламин: DIPEA.

Карбонат калия: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Диметилформамид: DMF.

Диметилацетамид: DMAc.

Диметилсульфоксид: DMSO.

N-Метил-2-пирролидинон: NMP.

Гидрид натрия: NaN.

Трифторуксусная кислота: TFA.

Трифторуксусный ангидрид: TFAA.

Уксусный ангидрид: Ac<sub>2</sub>O.

Дихлорметан: DCM.

1,2-Дихлорэтан: DCE.

Соляная кислота: HCl.

1,8-Диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен: DBU.

Комплекс боран-диметилсульфид: BH<sub>3</sub>-DMS.

Комплекс боран-тетрагидрофуран: BH<sub>3</sub>-THF.

Алюмогидрид лития: LAlH.

Уксусная кислота: AcOH.

Ацетонитрил: MeCN.

пара-Толуолсульфоновая кислота: pTSA.

Дибензилидинацетон: DBA.

2,2'-бис-(Дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин: BINAP.

1,1'-Ферроцендиил-бис-(дифенилфосфин): dpfpf.

1,3-бис-(Дифенилфосфино)пропан: DPPP.

3-Хлорпербензойная кислота: m-CPBA.

трет-Бутилметилловый эфир: MTBE.

Метансульфонил: Ms.

N-Метилпирролидинон: NMP.

Тонкослойная хроматография: TLC.

Сверхкритическая флюидная хроматография: SFC.

4-(Диметиламино)пиридин: DMAP.

трет-Бутилоксикарбонил: Boc.

1-[бис-(Диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат: HATU.

Петролейный эфир: PE.

2-(1Н-Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат: HBTU.

2-Амино-2-(гидроксиэтил)пропан-1,3-диол: трис.

трис-(Дибензилиденацетон)дипалладий: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

Спектры <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях согласовались с предложенными структурами. Характеристические химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях относительно остаточного протонного сигнала в дейтерированном растворителе (CHCl<sub>3</sub> при 7.27 м.д.; CD<sub>2</sub>HOD при 3.31 м.д.; MeCN при 1.94 м.д.; DMSO при 2.50 м.д.) и указаны с использованием стандартных сокращений для обозначения основных пиков: например, s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, уширенный. <sup>1</sup>H ЯМР-спектры получали при напряженности поля 400 или 600 МГц, если не указано.

Используемая в данном документе волнистая линия "<sup>~</sup>" обозначает точку присоединения заместителя к другой группе.

Соединения и промежуточные соединения, описанные ниже, названы в соответствии с соглашением о присвоении названий, предоставленными ChemBioDraw Ultra, Version 13.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, Massachusetts) или ACD/Labs, Version 12 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario). Соглашения о присвоении названий, предоставленные ChemBioDraw Ultra, Version 13.0 и ACD/Labs, Version 12, общеизвестны специалистам в данной области, и считается, что соглашения о присвоении названий, обеспеченные ChemBioDraw Ultra, Version 13.0 и ACD/Labs, Version 12, как правило, соответствуют рекомендациям IUPAC (Международный союз по теоретической и прикладной химии) по Номенклатуре органической химии и правилам идентификатора CAS (Chemical Abstract Service). Следует отметить, что химические названия могут иметь только круглые скобки или могут иметь круглые скобки и квадратные скобки. Стереохимические дескрипторы также могут находиться в разных местах в пределах самого названия в зависимости от соглашения по присвоению названий. Специалист в данной области распознает эти варианты размещения и поймет, что они создают одну и ту же структуру.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I включают соли присоединения кислоты и основания.

Подходящие соли присоединения кислоты образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли ацетат, адипат, аспаргат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глицептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат, соли 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты и ксинофоат.

Подходящие соли присоединения оснований образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, соли с аргинином, бензатином, кальциевые соли, соли с холином, диэтиламино, бис-(2-гидроксиэтил)амином (диоламином), глицином, лизином, магниевые соли, соли с меглумином, 2-аминоэтанолом (оламином), калиевые, натриевые соли, соли с 2-амино-2-(гидроксиэтил)пропан-1,3-дионом (триметиламином) и цинковые соли.

Гемисоли кислот и оснований также могут быть образованы, например гемисульфаты и гемикальциевые соли. Обзор по подходящим солям смотри в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I могут быть получены одним или более из трех способов:

- (1) путем проведения реакции соединения формулы I с желаемой кислотой или желаемым основанием;
- (2) путем удаления кислота- или основание-лабильной защитной группы с подходящего предшественника соединения формулы I или путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например лактона или лактама, с использованием желаемой кислоты или желаемого основания; или
- (3) путем превращения одной соли соединения формулы I в другую в результате проведения реакции с подходящей кислотой или подходящим основанием или с использованием подходящей ионооб-

менной колонки.

Все три реакции обычно проводят в растворе. Полученная соль может выпадать в осадок и может быть собрана фильтрованием или может быть выделена выпариванием растворителя. Степень ионизации полученной соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в несольватированной форме и в сольватированных формах. Термин "сольват" использован в данном документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин "гидрат" используется, когда указанным растворителем является вода.

Общепринятая в настоящее время система классификации для органических гидратов представляет собой систему, которая определяет несвязанные гидраты, гидраты канального типа или гидраты, координированные ионом металла (см. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* by K.R. Morris (Ed. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)). Несвязанные гидраты представляют собой гидраты, в которых молекулы воды изолированы от непосредственного контакта друг с другом лежащими между ними органическими молекулами. В гидратах канального типа молекулы воды лежат в каналах решетки, где они находятся рядом с другими молекулами воды. В гидратах, координированных ионами металлов, молекулы воды связаны с ионом металла.

Когда растворитель или вода сильно связаны, тогда комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако когда растворитель или вода связаны слабо, как в случаях сольватов канального типа и гигроскопичных соединений, тогда содержание воды/растворителя может зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях отсутствие стехиометрии будет нормой.

В объем данного изобретения также входят многокомпонентные комплексы (иные, чем соли и сольваты), в которых лекарственное средство и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрическом или нестехиометрическом количествах. Комплексы этого типа включают клатраты (комплексы включения лекарственное средство-хозяин) и со-кристаллы. Последние обычно определяются как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных составляющих, которые связаны вместе посредством нековалентных взаимодействий, но могут также представлять собой комплекс нейтральной молекулы с солью. Со-кристаллы могут быть получены в результате кристаллизации из расплава, перекристаллизации из растворителей или физического измельчения компонентов вместе (см. *Chem. Commun.*, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M.J. Zawortko (2004)). Общий обзор по многокомпонентным комплексам смотри в *J Pharm. Sci.*, 64 (8), 1269-1288, Halebian (August 1975).

Соединения по изобретению могут существовать в континууме твердых состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Термин "аморфный" относится к состоянию, в котором вещество не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и в зависимости от температуры может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Обычно такие вещества не дают характерные картины дифракции рентгеновских лучей на порошке и, проявляя одновременно свойства твердого вещества, более формально характеризуются как жидкость. При нагревании происходит переход от свойств твердого вещества к свойствам жидкости, который характеризуется изменением состояния, обычно второго порядка ("стеклование"). Термин "кристаллический" относится к твердой фазе, в которой вещество имеет регулярную упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает характерную картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с определенными пиками. Такие вещества при достаточном нагревании также будут проявлять свойства жидкости, но переход из твердого состояния в жидкость характеризуется фазовым переходом, обычно первого порядка ("точка плавления").

Соединения формулы I могут также существовать в мезоморфном состоянии (мезофаза или жидкий кристалл) при подвергании соответствующим условиям. Мезоморфное состояние представляет собой промежуточное состояние между истинным кристаллическим состоянием и истинным жидким состоянием (либо расплав, либо раствор). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры, классифицируется как "термотропный", а мезоморфизм, происходящий в результате добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, классифицируется как "лиотропный". Соединения, которые могут образовывать лиотропные мезофазы, классифицируются как "амфифильные" и состоят из молекул, которые содержат ионную (такую как  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$  или  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) или неионную (такую как  $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ) полярную концевую группу. Для того чтобы получить больше информации см. *Crystals and the Polarizing Microscope* by N.H. Hartshorne and A. Stuart, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970).

Соединения формулы I могут проявлять полиморфизм и/или один или более видов изомерии (например, оптическую, геометрическую или таутомерную изомерию). Соединения формулы I могут быть также мечены изотопами. Такие варианты подразумеваются для соединений формулы I, определенных как они есть, исходя из их структурных признаков, и, следовательно, входят в объем изобретения.

Соединения формулы I, содержащие один или более асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. Если соединение формулы I содержит алкенильную или алкениленовую группу, возможны геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. Если структурные изомеры не способны к взаимопревращению из-за низкого энергетического барьера, то может иметь ме-

сто таутомерная изомерия ("таутомерия"). Она может принимать форму протонной таутомерии в соединениях формулы I, содержащих, например, имино, кето или оксимную группу, или так называемой валентной таутомерии в соединениях, которые содержат ароматическую группировку. Отсюда следует, что единственное соединение может проявлять более чем один тип изомерии.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I могут также содержать противоион, который является оптически активным (например, d-лактат или l-лизин) или рацемическим (например, dl-тарtrat или dl-аргинин).

цис/транс-Изомеры могут быть разделены стандартными методами, известными специалистам в данной области, например хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Стандартные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД). Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или, в случае если соединение формулы I содержит кислотную или основную группировку, то с основанием или кислотой, например с l-фенилэтиламином или винной кислотой. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба диастереоизомера могут быть превращены в соответствующий(ие) чистый(ые) энантиомер(ы), способами, известными специалисту. Хиральные соединения формулы I (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с использованием хроматографии, типично ЖХВД, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50 об.% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5 об.% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. В результате концентрирования элюата получают обогащенную смесь. Можно использовать хиральную хроматографию с использованием суб- и сверхкритических жидкостей. Методы хиральной хроматографии, полезные в некоторых воплощениях настоящего изобретения, известны в данной области (см., например, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; *Chromatographic Science Series* (1998), 75 (*Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns*), p. 223-249, и процитированные там источники информации). В некоторых релевантных примерах, приведенных в данном описании, колонки получены от Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pennsylvania, USA, дочерней компании Daicel® Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan.

Когда любой рацемат кристаллизуется, возможны два разных типа. Первым типом является рацемическое соединение (истинный рацемат), упомянутое выше, которое образует одну гомогенную форму кристалла, содержащую оба энантиомера в эквимолярных количествах. Вторым типом является рацемическая(ий) смесь или конгломерат, которая(ый) образует две формы кристалла в эквимолярных количествах, каждая из которых содержит единственный энантиомер. Хотя обе формы кристалла, присутствующие в рацемической смеси, имеют идентичные физические свойства, они могут иметь другие физические свойства по сравнению с истинным рацематом. Рацемические смеси могут быть разделены стандартными методами, известными специалистам в данной области (см., например, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E.L. Eliel and S.H. Wilen (Wiley, 1994)).

Необходимо подчеркнуть, что хотя соединения формулы I изображены в данном описании в единственной таутомерной форме, все возможные таутомерные формы входят в объем изобретения.

Настоящее изобретение охватывает все фармацевтически приемлемые меченные изотопом соединения формулы I, в которых один или более атомов заменены атомами, имеющими тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, которые преобладают в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такие как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такие как  $^{18}\text{F}$ , йода, такие как  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфора, такие как  $^{32}\text{P}$ , и серы, такие как  $^{35}\text{S}$ .

Некоторые меченные изотопами соединения формулы I, например соединения с включенным радиоактивным изотопом, полезны в исследованиях распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , особенно полезны для этой цели ввиду легкости их включения и готовых средств детектирования.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , могут давать некоторые терапевтические преимущества за счет большей метаболической стабильности, например увеличения периода полувыведения *in vivo* или снижения требований к дозировке.

Замещение позитрон-испускающими изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезным в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (PET) для определения занятости рецептора субстратом.

Меченные изотопом соединения формулы I обычно могут быть получены стандартными методами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным в сопроводжающих "Примерах" и "Получениях", с использованием меченного изотопом реагента вместо

немеченого реагента, использованного ранее.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают те сольваты, в которых кристаллизационный растворитель может быть замещен изотопом, например  $D_2O$ ,  $d_6$ -ацетон,  $d_6$ -DMSO.

Одним из способов осуществления изобретения является введение соединения формулы I в форме пролекарства. Так, некоторые производные соединения формулы I, которые сами могут иметь незначительную фармакологическую активность или могут не иметь фармакологической активности, при введении в или на организм могут превращаться в соединение формулы I, имеющее желаемую активность, например в результате гидролитического расщепления, в частности гидролитического расщепления, стимулированного ферментом эстеразой или пептидазой. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительную информацию по применению пролекарств можно найти в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association). Ссылка может быть сделана также на Nature Reviews/Drug Discovery, 2008, 7, 355, и Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2007, 10, 550.

Пролекарства в соответствии с изобретением могут быть получены, например, путем замещения соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы I, некоторыми группировками, известными специалистам в данной области как "прогруппировки", которые описаны, например, в 'Design of Prodrugs' by H. Bundgaard (Elsevier, 1985) и Y.M. Choi-Sledeski and C.G. Wermuth, "Designing Prodrugs and Bioprecursors" in Practice of Medicinal Chemistry, (Fourth Edition), Chapter 28, 657-696 (Elsevier, 2015).

Так, пролекарство в соответствии с изобретением представляет собой (а) сложноэфирное или амидное производное группы карбоновой кислоты в соединении формулы I; (б) сложноэфирное, карбонатное, карбаматное, фосфатное или простое эфирное производное гидроксильной группы в соединении формулы I; (в) амидное, иминное, карбаматное или аминное производное аминной группы в соединении формулы I; (г) оксимное или иминное производное карбонильной группы в соединении формулы I или (е) метильная, первичная спиртовая или альдегидная группа, которая может метаболически окисляться до группы карбоновой кислоты в соединении формулы I.

Некоторые конкретные примеры пролекарств в соответствии с изобретением включают:

(1) если соединение формулы I содержит функциональную группу карбоновой кислоты (-COOH), то его сложный эфир, такой как соединение, в котором водород функциональной группы карбоновой кислоты соединения формулы I замещен  $C_1$ - $C_8$ -алкилом (например, этилом) или группой  $(C_1$ - $C_8$ -алкил)C(=O)OCH<sub>2</sub>- (например, <sup>t</sup>BuC(=O)OCH<sub>2</sub>-);

(2) если соединение формулы I содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его сложный эфир, такой как соединение, в котором водород спиртовой функциональной группы соединения формулы I замещен группой -CO( $C_1$ - $C_8$ -алкил) (например метилкарбонил), или спирт этерифицирован аминокислотой;

(3) если соединение формулы I содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его простой эфир, такой как соединение, в котором водород спиртовой функциональной группы соединения формулы I замещен группой  $(C_1$ - $C_8$ -алкил)C(=O)OCH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>;

(4) если соединение формулы I содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его фосфат, такой как соединение, в котором водород спиртовой функциональной группы соединения формулы I замещен группой -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, или -P(=O)(ONa)<sub>2</sub>, или -P(=O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>Ca<sup>2+</sup>;

(5) если соединение формулы I содержит функциональную первичную или вторичную аминную группу (-NH<sub>2</sub> или -NHR, где R≠H), то его амид, например соединение, в котором в зависимости от обстоятельств один или оба атома водорода функциональной аминной группы соединения формулы I замещены/замещены  $(C_1$ - $C_{10}$ )алканоилом, -COCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, или аминная группа дериватизирована аминокислотой;

(6) если соединение формулы I содержит функциональную первичную или вторичную аминную группу (-NH<sub>2</sub> или -NHR, где R≠H), то его амин, например соединение, в котором в зависимости от обстоятельств один или оба атома водорода функциональной аминной группы соединения формулы I замещены/замещены группой -CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>;

(7) если карбоксильная группа в соединении формулы I замещена метильной группой, то группа -CH<sub>2</sub>OH или альдегидная группа.

Некоторые соединения формулы I сами могут действовать как пролекарства других соединений формулы I. Возможно также, что два соединения формулы I связаны вместе с образованием пролекарства. В некоторых обстоятельствах пролекарство соединения формулы I может быть создано посредством внутреннего связывания двух функциональных групп в соединении формулы I, например с образованием лактона.

Ссылки на соединения формулы I включают в себя сами соединения и их пролекарства. Изобретение охватывает такие соединения формулы I, а также фармацевтически приемлемые соли таких соединений и фармацевтически приемлемые сольваты указанных соединений и солей.

#### Введение и дозировка.

Обычно соединение по изобретению вводят в количестве, эффективном для лечения состояния, как описано в данном документе. Соединения по изобретению можно вводить в виде самого соединения или, альтернативно, в виде фармацевтически приемлемой соли. В целях введения и дозировки само соединение или его фармацевтически приемлемая соль будут упоминаться просто как соединения по изобретению.

Соединения по изобретению вводят любым подходящим путем в форме фармацевтической композиции, пригодной для такого пути, и в дозе, эффективной для намеченного лечения. Соединения по изобретению можно вводить перорально, ректально, вагинально, парентерально или местно.

Соединения по изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может включать в себя проглатывание, так что соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или можно использовать трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение поступает в кровоток непосредственно из ротовой полости.

В другом воплощении соединения по изобретению можно вводить прямо в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенный, внутриартериальный, интраперитонеальный, интратекальный, интравентрикулярный, интрауретральный, интрастернальный, интракраниальный, внутримышечный и подкожный. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольные (в том числе микроигольные) инжекторы, безыгольные инжекторы и технические средства для инфузий.

В другом воплощении соединения по изобретению можно также вводить местно в кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. В другом воплощении соединения по изобретению можно вводить также интраназально или ингаляцией. В другом воплощении соединения по изобретению можно вводить ректально или вагинально. В другом воплощении соединения по изобретению можно вводить также непосредственно в глаз или ухо.

Режим дозировки для соединений по изобретению и/или композиций, содержащих указанные соединения, устанавливается с учетом целого ряда факторов, включающих тип, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния; путь введения; и активность конкретного используемого соединения. Поэтому режим дозировки может варьировать в очень широких пределах. В одном воплощении суммарная суточная доза соединения по изобретению обычно составляет от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг (т.е. мг соединения по изобретению на кг массы тела) для лечения указанных состояний, рассматриваемых в данном документе. В другом воплощении суммарная суточная доза соединения по изобретению составляет от примерно 0,01 до примерно 30 мг/кг, и в другом воплощении от примерно 0,03 до примерно 10 мг/кг, и в еще одном воплощении от примерно 0,1 до примерно 3. Не редкость, что введение соединения по изобретению необходимо повторять несколько раз в сутки (обычно не более 4 раз). Многократное введение доз в сутки обычно может быть использовано для увеличения суммарной суточной дозы, если это требуется.

Для перорального введения композиции могут быть предоставлены в форме таблеток, содержащих 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 30,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 и 500 мг активного ингредиента для симптоматического регулирования дозировки для пациента. Лекарственное средство обычно содержит от примерно 0,01 до примерно 500 мг активного ингредиента или в другом воплощении от примерно 1 до примерно 100 мг активного ингредиента. Внутривенно вводимые дозы могут находиться в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг/мин при постоянной скорости инфузии.

Подходящие субъекты по изобретению включают субъектов-млекопитающих. В одном воплощении подходящими субъектами являются люди. Субъекты-люди могут быть любого пола и на любой стадии развития.

#### Фармацевтические композиции.

В другом воплощении изобретение охватывает фармацевтические композиции. Такие фармацевтические композиции содержат соединение по изобретению, присутствующее с фармацевтически приемлемым носителем. Другие физиологически активные вещества также могут присутствовать. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" охватывает любые и все растворители, дисперсные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, задерживающие всасывание, и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают один или более из следующих: вода, физиологический раствор, забуференный фосфатами физиологический раствор, декстроза, глицерин, этанол и т.п., а также их комбинации, и могут иметь в композиции изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия, или полиспирты, такие как маннит или сорбит. Фармацевтически приемлемые вещества, такие как увлажняющие агенты или малые количества вспомогательных веществ, таких как увлажняющие агенты или эмульгаторы, консерванты или буферы, которые увеличивают срок годности или эффективность антитела или участка антитела.

Композиции по данному изобретению могут быть в различных формах. Эти формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, инъекционные и инфузионные растворы), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липо-

сомы и суппозитории. Форма зависит от намеченного способа введения и терапевтического применения.

Типичные композиции находятся в форме инъекционных или инфузионных растворов, например композиции, подобные тем, которые применяют для пассивной иммунизации людей антителами, как правило. Одним из способов введения является парентеральный (например, внутривенный, подкожный, интраперитонеальный, внутримышечный). В другом воплощении антитело вводят внутривенной инфузией или инъекцией. В еще одном воплощении антитело вводят внутримышечной или подкожной инъекцией.

Для перорального введения твердая лекарственная форма может быть представлена, например, в дискретных единицах, таких как твердые или мягкие капсулы, пилюли, облатки, пастилки или таблетки, каждая из которых содержит predetermined количество по меньшей мере одного соединения по изобретению. В другом воплощении пероральное введение может быть осуществлено в форме порошка или гранул. В другом воплощении пероральная лекарственная форма является сублингвальной, такой как, например, пастилка. В таких твердых лекарственных формах соединения формулы I обычно объединены с одним или более вспомогательными веществами. Такие капсулы или таблетки могут представлять собой препараты контролируемого высвобождения. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты или могут быть изготовлены с энтеросолюбильным покрытием.

В другом воплощении пероральное введение может быть осуществлено в жидкой лекарственной форме. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области (например, воду). Такие композиции могут содержать также вспомогательные вещества, такие как увлажняющие, эмульгирующие, суспендирующие, корректирующие (например, подслащивающие) агенты и/или отдушки.

В другом воплощении изобретение охватывает парентеральную лекарственную форму. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, интраперитонеальные, внутримышечные инъекции, интрастернальные инъекции и инфузию. Инъекционные препараты (т.е. стерильные инъекционные водные или масляные суспензии) могут быть приготовлены известными в данной области способами с использованием подходящих диспергирующих, увлажняющих и/или суспендирующих агентов.

В другом воплощении изобретение охватывает местную лекарственную форму. "Местное введение" включает, например, трансдермальное введение, такое как посредством трансдермальных пластырей или устройств для ионтофореза, внутриглазное введение, или интраназальное введение, или ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, местные гели, спреи, мази и кремы. Местная композиция может содержать соединение, которое усиливает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Когда соединения по данному изобретению вводят посредством трансдермального устройства, тогда введение будут осуществлять с использованием пластыря либо типа резервуара, либо типа пористой мембраны или твердой матрицы. Местные композиции для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пенки, пленки, кожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, бандаж и микроэмульсии. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. В состав могут быть включены усилители проникновения (см., например, В.С. Finin and Т.М. Morgan, J. Pharm. Sci., vol. 88, p. 955-958, 1999).

Формы композиций для местного введения в глаз включают, например, глазные капли, где соединение по данному изобретению растворено или суспензировано в подходящем носителе. Типичная композиция, подходящая для введения в глаза и уши, может быть в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, рН-скорректированном стерильном физиологическом растворе. Другие формы композиции, подходящие для введения в глаза и уши, включают мази, биоразлагаемые (т.е. абсорбируемые гелевые губки, коллагеновые) и небiorазлагаемые (т.е. силиконовые) имплантаты, облатки, линзы и состоящие из частиц или везикул системы, такие как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например гелановая камедь, могут быть включены в композицию вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие композиции могут доставляться также посредством ионтофореза.

Для интраназального введения или введения ингаляцией соединения по изобретению для удобства доставляются в форме раствора или суспензии из контейнера распылителя с насосом, сдавливаемого или накачиваемого пациентом, или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента. Композиции, подходящие для интраназального введения, обычно вводят в форме сухого порошка (либо его одного, либо в виде смеси, например в сухой смеси с лактозой, или в виде смеси частиц компонентов, например смеси с фосфолипидами, таким как фосфатидилхолин) из сухого порошкового ингалятора или аэрозольного спрея из контейнера под давлением, на-

соса, распылителя, атомайзера (предпочтительно атомайзера, использующего электрогидродинамику для создания тонкого тумана) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Порошок для интраназального применения может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

В другом воплощении изобретение охватывает ректальную лекарственную форму. Такая ректальная лекарственная форма может представлять собой, например, суппозиторий. Масло какао является традиционной суппозиторной основой, но могут быть использованы другие различные альтернативы, если это целесообразно.

Другие вещества-носители и способы введения, известные в фармацевтической области, также могут быть использованы. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть получены любыми общеизвестными в фармации методами, такими как эффективные методы приготовления и введения. Вышеуказанные рассуждения в отношении эффективных композиций и методов введения известны в данной области и описаны в стандартных учебных пособиях. Приготовление лекарственных средств рассматривается, например, в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 и Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Совместное введение.

Соединения по изобретению можно применять сами по себе или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Согласно изобретению предложены любые применения, способы или композиции, которые определены в данном документе, где соединение любого воплощения формулы I, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли применяют в комбинации с одним или более чем одним другим терапевтическим агентом, обсуждаемым в данном документе.

Введение двух или более соединений "в комбинации" означает, что все соединения вводят достаточно близко по времени, чтобы каждое могло давать биологический эффект в пределах одного и того же периода времени. Присутствие одного агента может изменять биологические эффекты другого(их) соединения(й). Два или более соединений можно вводить одновременно, параллельно или последовательно. Кроме того, одновременное введение можно проводить путем смешивания соединений перед введением или путем введения соединений в одно и то же время, но в виде отдельных лекарственных форм в одно и то же место или в разные места введения.

Фразы "параллельное введение", "совместное введение", "одновременное введение" и "введение одновременно" означают, что соединения вводят в комбинации.

В другом воплощении изобретения предложены способы лечения, включающие введение соединений по настоящему изобретению в комбинации с одним или более другими фармацевтическими агентами, где один или более других фармацевтических агентов могут быть выбраны из агентов, обсуждаемых в данном документе.

В одном воплощении соединения по данному изобретению вводят с противодиабетическим агентом, включающим, без ограничения, бигуанид (например, метформин), сульфонилмочевину (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопиримид, глимепирид или глипизид), тиазолидиндион (например, пиоглитазон, росиглитазон или лобеглитазон), глитазар (например, сароглитазар, алеглитазар, мураглитазар или тесаглитазар), меглитинид (например, нагтеглинид, репаглинид), ингибитор дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, дутоглиптин или омариглиптин), глитазон (например, пиоглитазон, росиглитазон, балаглитазон, ривоглитазон или лобеглитазон), ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 (SGLT2) (например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, Ipragliflozin, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат, ремоглифлозина этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLTL1, агонист GPR40 (агонист FFAR1/FFA1, например фасиглифам), глюкоза-зависимый инсулиноотропный пептид (GIP) и его аналоги, ингибитор альфа-глюкозидазы (например, воглибозу, акарбозу или миглитол), или инсулин или аналог инсулина, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных агентов и фармацевтически приемлемые сольваты указанных агентов и солей.

В другом воплощении соединения по данному изобретению вводят с агентом против ожирения, включающим, без ограничения, пептид YY или его аналог, агонист рецептора нейропептида Y типа 2 (NPYR2), антагонист NPYR1 или NPYR5, антагонист каннабиноидного рецептора типа 1 (CB1R), ингибитор липазы (например, орлистат), проостровковый пептид человека (HIP), агонист рецептора меланокортина 4 (например, сетмеланотид), антагонист рецептора меланин-концентрирующего гормона 1, агонист фарнесоидного X-рецептора (FXR) (например, обетихолевая кислота), зонисамид, фентермин (один или в комбинации с топираматом), ингибитор обратного захвата норэпинефрина/допамина (например, бупропион), антагонист опиоидного рецептора (например, налтрексон), комбинацию ингибитора обратного захвата норэпинефрина/допамина и антагониста опиоидного рецептора (например, комбинацию бупропиона и налтрексона), аналог GDF-15, сибутрамин, агонист холецистокинина, амилин и его анало-

ги (например, прамлинтид), лептин и его аналоги (например, метролептин), серотонинергический агент (например, лоркасерин), ингибитор метионинаминопептидазы 2 (MetAP2) (например, белораниб или ZGN-1061), фендиметразин, диэтилпропион, бензфетамин, ингибитор SGLT2 (например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, Ipragliflozin, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат, ремоглифлозина этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLTL1, дуальный ингибитор SGLT2/SGLT1, модулятор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), активатор AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), биотин, модулятор MAS-рецептора или агонист рецептора глюкагона (один или в комбинации с другим агонистом GLP-1R, например лираглутид, экзенатид, дулаглутид, албиглутид, ликсисенатид или семаглутид), включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных агентов и фармацевтически приемлемые сольваты указанных агентов и солей.

В другом воплощении соединения по данному изобретению вводят с агентом для лечения NASH, включающим, без ограничения, PF-05221304, агонист FXR (например, обетихолевая кислота), агонист PPAR  $\alpha/\delta$  (например, элафибранор), конъюгат синтетическая жирная кислота-желчная кислота (например, арамхол), ингибитор каспазы (например, эмерикасан), моноклональное антитело против гомолога лизилоксидазы 2 (LOXL2) (например, симтузумаб), ингибитор галектина 3 (например, GR-MD-02), ингибитор MAPK5 (например, GS-4997), дуальный антагонист хемокинового рецептора 2 (CCR2) и CCR5 (например, ценикривирок), агонист фактора роста фибробластов 21 (FGF21) (например, BMS-986036), антагонист лейкотриенового рецептора D4 (LTD4) (например, типелукаст), аналог ниацина (например, ARI 3037MO), ингибитор ASBT (например, воликсibat), ингибитор ацетил-СоА-карбоксилазы (ACC) (например, NDI 010976), ингибитор кетогексокиназы (КНК), ингибитор диацилглицерилацилтрансферазы 2 (DGAT2), антагонист рецептора CB1, антитело против CB1R или ингибитор регулирующей сигнал апоптоза киназы 1 (ASK1), включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных агентов и фармацевтически приемлемые сольваты указанных агентов и солей.

Эти агенты и соединения по изобретению могут быть объединены с фармацевтически приемлемыми носителями, такими как физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и т.п. Конкретный режим дозирования, т.е. доза, время введения и повторяемость, будет зависеть от конкретного индивидуума и истории болезни индивидуума.

Приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и могут содержать буферы, такие как фосфатный буфер, цитратный буфер и другие органические кислоты; соли, такие как хлорид натрия; антиоксиданты, включающие аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид, бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропил-парабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и мета-крезол); низкомолекулярные (менее чем примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или Ig (иммуноглобулины); гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включающие глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; металлические комплексы (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG).

Липосомы, содержащие эти агенты и/или соединения по изобретению, изготавливаются способами, известными в данной области, такими как способы, описанные в патентах США №№ 4485045 и 4544545. Липосомы с повышенным временем циркуляции рассматриваются в патенте США № 5013556. Особенно полезные липосомы могут быть изготовлены методом обращено-фазового выпаривания с липидной композицией, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и PEG-derivatизированный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE). Липосомы экстрадируют через фильтры определенного размера с получением липосом желаемого диаметра.

Эти агенты и/или соединения по изобретению могут быть также заключены в микрокапсулы, полученные, например, методами коацервации или в результате полимеризации на границе раздела фаз, например гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и полиметилметакрилатные микрокапсулы соответственно, в коллоидных системах доставки лекарственных средств (например, липосомах, альбуминовых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Такие методы раскрыты в Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Mack Publishing (2000).

Могут быть использованы препараты длительного высвобождения. Подходящие примеры препаратов длительного высвобождения включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих соединения формул I, II или III, в форме сформованных изделий, например пленок или микрокапсул. Примеры матриц длительного высвобождения включают полиэферы, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поливиниловый спирт, полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и 7 этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилаце-

тат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как сополимеры, использованные в LUPRON DEPOT™ (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и лейпролида ацетата), изобутират ацетата сахарозы и поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

Композиции, предназначенные для внутривенного введения, должны быть стерильными. Это без труда осуществляется, например, фильтрацией через стерильные фильтрационные мембраны. Соединения по изобретению обычно помещают в контейнер, имеющий стерильный вход доступа, например мешок для внутривенного раствора или сосуд, имеющий пробку, протыкаемую иглой для подкожных инъекций.

Подходящие эмульсии могут быть приготовлены с использованием коммерчески доступных жировых эмульсий, таких как Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ и Lipiphysan™. Активный ингредиент либо растворяют в предварительно смешанной композиции эмульсии или, альтернативно, он может быть растворен в масле (например, в соевом масле, подсолнечном масле, хлопковом масле, кунжутном масле, кукурузном масле или миндальном масле), и эмульсия образуется при смешивании с фосфолипидом (например, яичными фосфолипидами, соевыми фосфалипидами или соевым лецитином) и водой. Понятно, что могут быть добавлены другие ингредиенты, например глицерин или глюкозу, для регулирования тоничности эмульсии. Подходящие эмульсии в типичных случаях будут содержать вплоть до 20% масла, например от 5 до 20%. Жировая эмульсия может содержать жировые капли от 0,1 до 1,0 мкм, особенно от 0,1 до 0,5 мкм, и может иметь pH в диапазоне 5,5-8,0.

Композиции в форме эмульсии могут представлять собой эмульсии, которые приготовлены путем смешивания соединения по изобретению с Intralipid™ или его компонентами (соевое масло, яичные фосфолипиды, глицерин и вода).

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как изложено выше. В некоторых воплощениях композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного воздействия. Композиции в предпочтительно стерильных фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять, применяя газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть присоединено в лицевой маске, тенту или дыхательной машине с перемежающимся положительным давлением. Композиции в форме раствора, суспензии или порошка можно вводить предпочтительно перорально или назально из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

#### Наборы

В еще одном аспекте изобретения предложены наборы, содержащие соединение формул I, II или III или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул I, II или III по изобретению. Набор может включать в себя, помимо соединения формул I, II или III по изобретению или содержащей его фармацевтической композиции, диагностические или терапевтические агенты. Набор может включать в себя также инструкции по применению диагностическим или терапевтическим способом. В некоторых воплощениях набор включает в себя соединение формул I, II или III или содержащую его фармацевтическую композицию и диагностический агент. В других воплощениях набор включает в себя соединение формул I, II или III или содержащую его фармацевтическую композицию.

В еще одном другом воплощении изобретения охватывает наборы, которые пригодны для применения в осуществлении способов лечения, описанных в данном документе. В одном воплощении набор содержит первую лекарственную форму, содержащую одно или более соединений по изобретению в количествах, достаточных для осуществления способов по изобретению. В другом воплощении набор содержит первую лекарственную форму, содержащую одно или более соединений по изобретению в количествах, достаточных для осуществления способов по изобретению, и контейнер для дозировки.

#### Получение.

Соединения формул I, II или III могут быть получены общими и конкретными способами, описанными ниже, используя обычные общие знания специалиста в области синтетической органической химии. Такие обычные общие знания можно найти в стандартной справочной литературе, такой как *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. Barton and Ollis, Elsevier; *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Larock, John Wiley and Sons; и *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII (published by Wiley-Interscience). Исходные вещества, используемые здесь, имеются в продаже или могут быть получены рутинными способами, известными в данной области.

Следует отметить, что при получении соединений формул I, II или III некоторые способы получения, описанные в данном документе, требуют защиты дальней функциональной группы (например, первичного амина, вторичного амина, карбоксила в предшественниках соединений формулы I). Необходимость в такой защите будет зависеть от природы дальней функциональной группы и условий способов получения. Необходимость в такой защите без труда определит специалист в данной области. Использование способов такой защиты/снятия защиты также находится в пределах компетенции специалистов в

данной области. Общее описание защитных групп и их использования дано в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

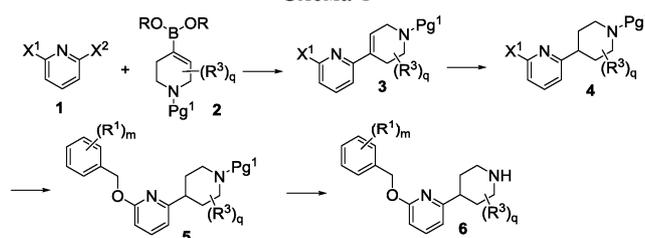
Например, некоторые соединения содержат функциональную первичную аминогруппу или функциональную группу карбоновой кислоты, которые могут мешать осуществлению реакций по другим центрам молекулы, если они останутся незащищенными. Соответственно такие функциональные группы могут быть защищены соответствующей защитной группой, которая может быть удалена на последующей стадии. Подходящие защитные группы для защиты амина и карбоновой кислоты включают те защитные группы, которые обычно используются в синтезе пептидов (такие как N-трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилениоксикарбонил (Fmoc) для аминов и низшие алкиловые или бензиловые эфиры для карбоновых кислот), которые, как правило, не являются химически реакционноспособными в описанных реакционных условиях и обычно могут быть удалены без химического изменения другой функциональной группы в соединениях формулы I.

Схемы, описанные ниже, предназначены для того, что предоставить общее описание методологии, используемой в получении соединений по настоящему изобретению. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут содержать единственный хиральный центр и множество хиральных центров со стереохимическим обозначением (R) или (S). Специалисту в данной области будет понятно, что все синтетические превращения могут быть проведены аналогичным образом независимо от того, являются ли вещества энантиобогащенными или рацемическими. Более того, разделение до желаемого оптически активного веществ может происходить в любой желаемой точке последовательно с использованием известных методов, таких как методы, описанные в данном документе и в химической литературе.

На схемах, которые приведены ниже, переменные Y, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, p и q такие, как описано в данном документе для соединений формул I, II или III, если не указано иное. На схемах, приведенных ниже, каждый X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> независимо может представлять собой уходящую группу, такую как любой алкил- или арилсульфонат (например, мезилат, тозилат или трифлат), или галоген, или любую другую группу, которая может быть замещена амином или использована в опосредованной металлом реакции сочетания. X<sup>4</sup> может представлять собой также защищенную карбоновую кислоту (т.е. сложный эфир). Когда защитная группа идентифицирована как Pg<sup>1</sup>, тогда она может представлять собой защитную группу алкиламина, такую как бензил, бензгидрил или т.п.; карбаматную защитную группу, такую как Boc, Cbz или т.п.; или амидную защитную группу, такую как трифторацетамид. Когда защитная группа идентифицирована как Pg<sup>2</sup>, тогда она может представлять собой защитную группу кислоты, такую как метил, этил, бензил, трет-бутил или т.п. R<sup>4a</sup> представляет собой C<sub>1-2</sub>алкил, C<sub>0-2</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>0-2</sub>алкилен-R<sup>5</sup> или C<sub>1-2</sub>алкилен-R<sup>6</sup>, где указанный алкил, алкилен или циклоалкил независимо может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 атомами F и 0-1 заместителем, независимо выбранным из C<sub>0-1</sub>алкилен-OR<sup>0</sup> и -N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>.

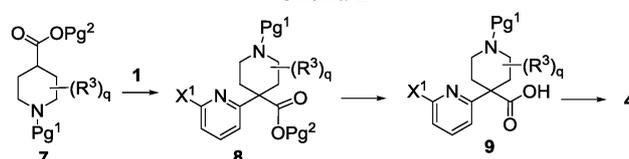
Замещенный пиридин 6 может быть получен, как показано на схеме 1. 2,6-Дигалогенпиридин (1, синтезированный или приобретенный коммерческим путем) может быть подвергнут взаимодействию с замещенной бороновой кислотой или боратным сложным эфиром (2) в присутствии палладиевого катализатора и лигандного комплекса в реакции Сузуки (Malden and Navarro, *Molecules*, 2015, 20, 7528-7557) с получением соединений общей формулы 3. Чтобы добиться лучших результатов реакции Сузуки, X<sup>2</sup> представляет собой галоген, предпочтительно Cl, Br или I. Восстановление олефина с получением соединений общей структуры 4 может быть осуществлено в атмосфере водорода (15-100 фунт/кв.дюйм H<sub>2</sub>) в спиртовом растворителе, таком как MeOH или EtOH, или, альтернативно, в апротонном органическом растворителе, таком как EtOAc или THF, в присутствии подходящего катализатора, такого как палладий на углероде, Pd(OH)<sub>2</sub> на углероде (катализатор Пирлмана (Pearlman)) или PtO<sub>2</sub> (катализатор Адамса (Adams)). Альтернативно, восстановление может быть осуществлено альтернативными способами, известными специалистам в данной области, с использованием таких реагентов, как триэтилсилан или другие силаны, в условиях кислотного или металлического катализа, или металлические восстановители, такие как магний или подобные. Альтернативно, олефин может быть функционализирован способами, известными специалисту в данной области, для введения групп R<sup>3</sup>. Например, олефин может быть гидроборирован с получением спирта, который может быть алкилирован или далее превращен в нитрильную группу, F или алкильную группу. Превращение соединений общей структуры 5 может быть осуществлено таким способом, как C-O сочетание Бухвальда-Хартвига (Buchwald-Hartwig) (Lundgren and Stradiotto, *Aldrich Chimica Acta*, 2012, 45, 59-65) между соединениями общей структурной формулы 4 и соответствующим образом замещенным бензиловым спиртом в присутствии палладиевого или медного катализатора и лигандного комплекса. Предпочтительным галогеном X<sup>1</sup> является Cl. Эти реакции обычно проводят при температуре от 0 до 110°C в апротонных органических растворителях, таких как, без ограничения, 1,4-диоксан и PhCH<sub>3</sub>, с добавлением основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiHMDS или NaOtBu. Альтернативно, реакция соединения 4 с соответствующим замещенным бензиловым спиртом в апротонном растворителе, таком как DMF или THF, в присутствии сильного основания, такого как NaNH, KOtBu или LiHMDS, может давать соединения общей структуры 5. Предпочтительные X<sup>1</sup> заместители для этой реакции включают F и Cl или сульфоны (например, SO<sub>2</sub>Me). Удаление Pg<sup>1</sup> может быть осуществлено многими описанными в литературе методами с получением аминов 6.

Схема 1



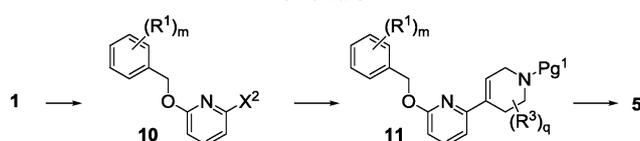
Альтернативно, как показано на схеме 2, соответствующим образом замещенные сложные эфиры пиперидина общей структуры 7 могут быть подвергнуты взаимодействию с соединением 1 в присутствии сильного основания, такого как LiHMDS или LDA, или другого подходящего основания в апротонном органическом растворителе, таком как THF, с получением соединений общей структуры 8. Чтобы добиться лучших результатов в получении соединений, таких как соединения 8,  $X^2$  предпочтительно представляет собой F или Cl. Удаление  $Pg^2$  посредством гидролиза сложного эфира с получением карбоновых кислот 9 может быть осуществлено традиционным способом, таким как использованием водного раствора гидроксида лития, натрия или калия в несмешивающемся с водой растворителе, таком как MeOH, EtOH, THF или т.п. Нагревание карбоновых кислот 9 (60-120°C) в соответствующем растворителе, таком как DCE или PhCH<sub>3</sub>, будет приводить к декарбоксилированию с получением соединений общей формулы 4 для использования, как показано на схеме 1, для получения аминов 6.

Схема 2



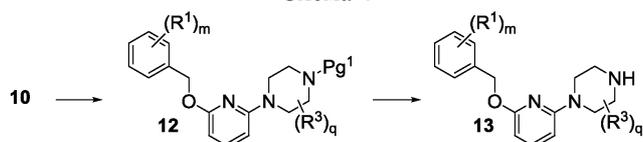
На схеме 3 представлено альтернативное получение соединений 5. Реакция соединения 1 с соответствующим образом замещенным бензиловым спиртом в апротонном растворителе, таком как DMF или THF, в присутствии сильного основания, такого как NaNH, KOtBu или LiHMDS, может давать соединения общей структуры 10. Предпочтительные  $X^1$  заместители для этой реакции включают F и Cl, а  $X^2$  заместители могут включать Cl, Br или I. Альтернативно, условия С-О сочетания Бухвальда-Хартвига, подобные условиям получения соединения 5, могут быть использованы для получения соединения 10 с предпочтительными  $X^1$  заместителями Cl, Br или I. Условия реакции Сузуки, подобные условию получения соединений общей структуры 3, могут быть использованы для получения соединений общей структуры 11 из соединений 10. Предпочтительные  $X^2$  заместители для использования в реакции сочетания включают Cl, Br или I. Олефин может быть восстановлен способами, ранее описанными на схеме 1, с получением соединений общей структуры 5, которые затем используют для получения аминов 6.

Схема 3



Как показано на схеме 4, превращение соединений 10 в соединения общей структуры 12 может быть осуществлено таким способом, как С-Н сочетание Бухвальда-Хартвига между соединениями общей структурной формулы 10 и соответствующим образом замещенным и защищенным пиперазином в присутствии палладиевого или медного катализатора и лигандного комплекса. Предпочтительные  $X^2$  заместители для использования в реакции сочетания включают Cl, Br или I. Эти реакции обычно осуществляют при температуре от 0 до 110°C в апротонном органическом растворителе, таком как, без ограничения, 1,4-диоксан и PhCH<sub>3</sub>, с добавлением основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiHMDS или NaOtBu. Удаление  $Pg^1$  может быть осуществлено с использованием многих описанных в литературе методов с получением аминов 13.

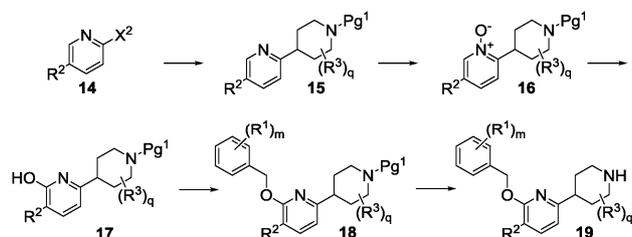
Схема 4



Соединения структурной формулы 14 (схема 5) могут быть превращены в соединения общей структуры 15 способами, описанными выше на схеме 1 или схеме 2. Предпочтительные  $X^2$  заместители для использования в реакции сочетания включают Cl, Br или I. Превращение промежуточных соединений 15 в их соответствующие N-оксиды 16 может быть осуществлено с использованием окислителей, таких как

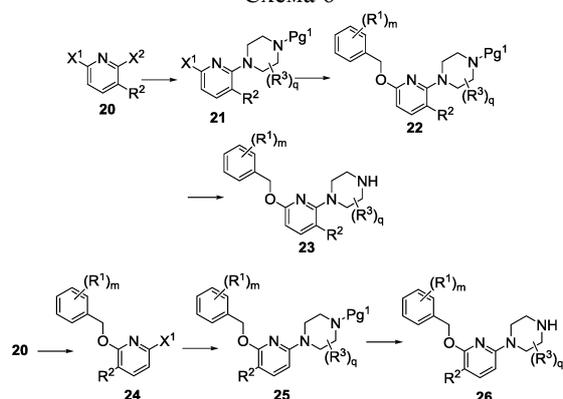
3-хлорпероксибензойная кислота, Oxone® или другой подходящий окислитель. Перегруппировка соединений структурной формулы 17 может быть осуществлена путем обработки ангидридом органической кислоты, таким как Ac<sub>2</sub>O или TFAA, в апротонном растворителе с соответствующим органическим аминным основанием, таким как Et<sub>3</sub>N, DIPEA, или другим подходящим основанием. Получение бензиловых эфиров общей структуры 18 может быть осуществлено стандартными способами алкилирования соответствующим образом замещенными бензилбромидами или согласно стандартным протоколам алкилирования Мицунобу (Swamy et al., Chem. Rev. 2009, 109, 2551-2651) соответствующим образом замещенными бензиловыми спиртами. Удаление Pg<sup>1</sup> может быть осуществлено многими описанными в литературе методами с получением аминов 19.

Схема 5



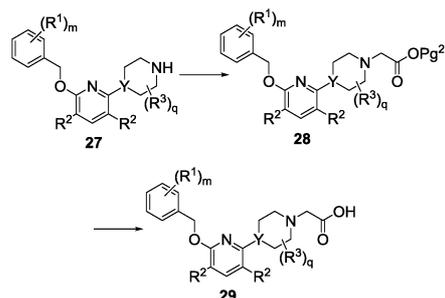
Соединение 20 (схема 6) может быть подвергнуто взаимодействию с соответствующим образом замещенным и защищенным пиперазином в присутствии подходящего основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH или LiHMDS, или органического основания, такого как Et<sub>3</sub>N, DIPEA или DBU, в полярном апротонном растворителе, таком как, без ограничения, DMF, DMAc, DMSO или NMP, с получением соединений общей структуры 21. Предпочтительные X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> заместители для использования в реакции сочетания включают F и Cl; F является наиболее предпочтительным. Бензиловые эфиры 22 могут быть получены аналогично соединениям 10 по схеме 3. Альтернативно, при осуществлении вышеуказанных стадий в обратном порядке соединения общей структуры 25 могут быть получены из того же исходного вещества 20. Удаление Pg<sup>1</sup> может быть осуществлено многими описанным в литературе методами с получением аминов 23 и 26.

Схема 6



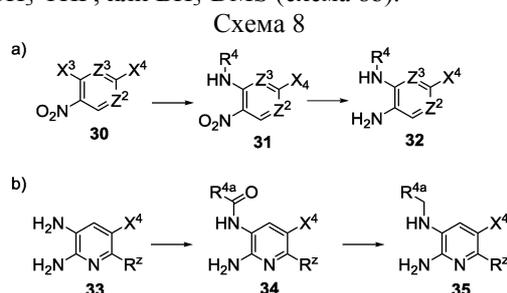
Аминосоединения, полученные способами, представленными на схемах 1-6, собирательно обозначенные как амины 27, могут быть алкилированы защищенным 2-бромацетатом в присутствии подходящего основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, NaH или LiHMDS, в полярном апротонном растворителе, таком как, без ограничения, DMF, DMAc, DMSO или NMP, с получением соединений общей структуры 28. Стандартный гидролиз сложных эфиров может быть осуществлен с получением кислот 29. Если Pg<sup>2</sup> представляет собой трет-бутил, то для получения кислот 29 могут быть использованы стандартные методы снятия защиты с кислот, такие как в условиях TFA/DCM, HCl/1,4-диоксан, HCl/EtOAc или другие подходящие условия.

Схема 7



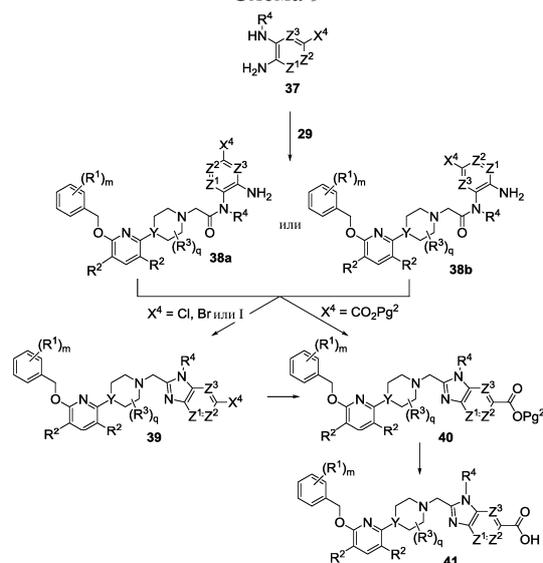
Соединения общей структурной формулы 30 (схема 8) могут быть подвергнуты взаимодействию с

аминами  $R^4NH_2$  в присутствии оснований, таких как натрия, калия, или цезия карбонат, бикарбонат, гидроксид или ацетат, или органическое аминное основание, такое как  $Et_3N$ , DIPEA, DBU и т.п., в полярном апротонном растворителе, таком как, без ограничения, THF, DMF, DMAc, DMSO или NMP, или в протонном растворителе, таком как вода, MeOH, EtOH или *i*PrOH или их смесь, с получением соединений общей структуры 31. Следует отметить, что если пример обеспечивает  $R^4$  с разделенным энантиомерным центром, то другой энантиомер или рацемическая смесь энантиомеров может быть получен(а) за счет выбора соответствующего исходного вещества. Предпочтительные X заместители включают F, Cl, и Br, предпочтительные  $X^4$  группы включают Cl, Br,  $-CO_2-Pg^2$ . Восстановление нитрогруппы может быть осуществлено путем гидрирования при 1-6 атм  $H_2$  с использованием металлического катализатора, такого как палладий на углеводе или никель Ренея, в протонном растворителе, таком как MeOH или EtOH, или в апротонном растворителе, таком как DMF, THF или EtOAc. Альтернативно, нитрогруппа может быть восстановлена железом, цинком,  $SnCl_2$  или другим подходящим металлом в кислотной среде, такой как 1 н. HCl, AcOH или водный  $NH_4Cl$  в THF, с получением соединений общей структуры 32 (схема 8а). Соединения, такие как соединения 33, могут быть ацилированы ацилгалогенидами стандартным методом или карбоксилатами согласно протоколам амидного сочетания с получением соединений 34. Восстановление до соединений 35 может быть осуществлено в стандартных условиях с использованием восстановителей, таких как LAH, или  $BH_3-THF$ , или  $BH_3-DMS$  (схема 8б).



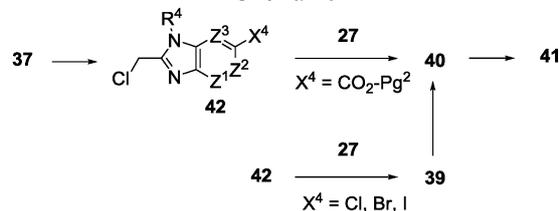
Диаминные соединения 32 и 35, полученные способами, представленными на схемах 8а и 8б, собирательно обозначенные как диамин 37 (схема 9), могут быть ацилированы кислотами общей структуры 29 в стандартных условиях амидного сочетания с получением аминов 38, которые будут существовать в виде смеси от 100% 38а до 100% 38б. Эта смесь аминов 38 может быть подвергнута циклизации с получением соединений общей структуры 39 различными способами. Амины 38 могут быть подвергнуты нагреванию с дегидратирующим агентом, таким как  $T_3P^{\text{®}}$  или алкиловый спирт, такой как *n*-бутанол, в условиях нагревания под воздействием микроволнового излучения (10-60 мин при 120-180°C) с получением соединений 39. Альтернативно, смесь соединений 38 может быть подвергнута нагреванию в кислотных условиях, таких как AcOH при 60-100°C, или в основных условиях, таких как водный NaOH или KOH в 1,4-диоксане при 60-100°C, с получением соединения 39. Соединения общей структуры 39 ( $X^4=Cl, Br$  или  $I$ ) могут быть превращены в сложные эфиры структурной формулы 40 путем карбонилирования в присутствии палладиевого катализатора в атмосфере монооксида углерода при 15-100 фунт/кв.дюйм при температуре 20-100°C с использованием соответствующего спирта, такого как MeOH или EtOH, или другой алкиловый спирт. Гидролиз сложного эфира 40 может быть осуществлен согласно схеме 7, с получением кислот 41. Для соединений 38, где  $X^4=CO_2-Pg^2$ , превращение в сложный эфир 40 протекает в условиях, аналогичных описанным ранее, за исключением использования основного способа циклизации, где соединение 41 может быть выделено прямо из реакционной смеси. Для соединений 40, где  $X^4$  представляет собой  $CO_2tBu$ , удаление защитной группы с получением кислоты 41 может быть осуществлено в кислотных условиях согласно схеме 7.

Схема 9



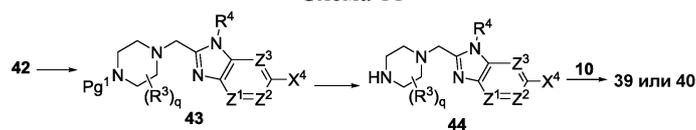
Дополнительно, диамин 37 может быть превращен в 2-хлорметилбензимидазол 42 (схема 10) несколькими способами. В результате обработки 2-хлорацетилхлоридом в апротонном растворителе, таком как 1,4-диоксан, с последующим нагреванием при 40-100°C в течение 2-18 ч может быть получен желаемый бензимидазол 42, где Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> представляют собой CH. В случаях, когда Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> не все представляют собой CR<sup>Z</sup>, после обработки 2-хлорацетилхлоридом в апротонном растворителе, таком как 1,4-диоксан, в течение периода времени от 30 мин до 4 ч, растворитель заменяют на кислотную среду, такую как AcOH или TFA, после чего нагревают при 40-100°C в течение 2-18 ч с получением целевого соединения 42. Диамин 37 может быть также обработан хлоруксусным ангидридом при температуре от 0 до 80°C в апротонном растворителе, такой как, без ограничения, 1,4-диоксан, THF или MeCN, с последующим нагреванием в течение 2-18 ч при 60-100°C с получением целевого соединения 42. Кроме того, диамин 37 может быть обработан 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтаном в апротонном растворителе, таком как, без ограничения, 1,4-диоксан, THF или MeCN, или в протонном растворителе, например MeOH или EtOH, в присутствии кислотного катализатора, например pTSA, при 20-100°C. Альтернативно, диамины 37 могут быть подвергнуты нагреванию при 100-180°C с 2-гидроксиуксусной кислотой в апротонном растворителе, таком как, без ограничения, мезитилен, с получением гидроксиметильного промежуточного соединения. Превращение гидроксиметильной группы в хлорметильное соединение 42 может быть осуществлено стандартными способами, включающими обработку SOCl<sub>2</sub> в апротонном растворителе. Соединения общей структуры 42 могут быть подвергнуты взаимодействию с соединениями 27 в присутствии основания, такого как натрия, калия или цезия карбонат или бикарбонат, NaNH или органическое аминное основание, такое как Et<sub>3</sub>N, DIPEA, DBU и т.п., в полярном апротонном растворителе, таком как, без ограничения, THF, MeCN, DMF, DMAc, DMSO или NMP, с получением соединений 39 (X<sup>4</sup>=Cl, Br, I) или соединений 40 (X<sup>4</sup>=CO<sub>2</sub>-Pg<sup>2</sup>), которые затем используют для получения соединений 41 способами, представленными на схеме 9.

Схема 10

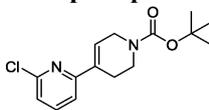


Альтернативно, соединения общей структурной формулы 42 могут быть подвергнуты взаимодействию с соответствующим образом замещенными и защищенными пиперазинами с получением соединений 43 (схема 11). Удаление Pg<sup>1</sup> может быть осуществлено многими описанными в литературе методами с получением аминов 44. Превращение в соединения общей структуры 39 (X<sup>4</sup>=Cl, Br или I) или 40 (X<sup>4</sup>=CO<sub>2</sub>-Pg<sup>2</sup>) может быть осуществлено таким способом, как C-N сочетание Бухвальда-Хартвига между соединениями общей структурной формулы 10 и как представлено ранее на схеме 4. Соединения общей структурной формулы 39 или 40 затем могут быть использованы для получения соединений структуры 41 способами, представленными на схеме 9.

Схема 11

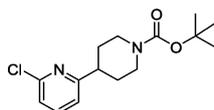


## Примеры



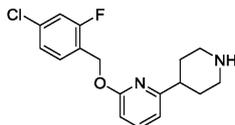
Промежуточное соединение 1. трет-Бутил-6-хлор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбок-силат.

В реакционный сосуд, оснащенный дефлегматором, загружали трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (1,5 г, 4,9 ммоль), 2,6-дихлорпиридин (1,4 г, 9,7 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,34 г, 0,49 ммоль) и карбонат цезия (3,5 г, 11 ммоль). Добавляли барботажный раствор 1,4-диоксана (15 мл) и воды (3 мл), и смесь нагревали до 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> (г). Через 7 ч смесь оставляли охлаждаться до КТ и фильтровали через Celite® (целит) с EtOAc (50 мл). Смесь разбавляли водой (20 мл), водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл), и объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя 10% EtOAc в гептане с получением промежуточного соединения 1 в виде бесцветного масла (1,1 г, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.57 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.66 (br s, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.57 (br s, 2H), 1.43-1.52 (m, 9H).



Промежуточное соединение 2. трет-Бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1 (0,55 г, 1,9 ммоль) в MeOH (19 мл) добавляли PtO<sub>2</sub> (0,042 г, 0,19 ммоль). Раствор подвергали воздействию водорода (30 фунт/кв.дюйм) при КТ. Через 3 ч раствор фильтровали через Celite®, промывали MeOH (2×15 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя 30% EtOAc в гептане, с получением промежуточного соединения 2 (0,22 г, 40%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.57 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.23 (br s, 2H), 2.80 (d, 3H), 1.89 (d, 2H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).



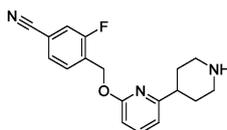
Промежуточное соединение 3. 2-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-6-(пиперидин-4-ил)пиридин бис-(4-метилбензолсульфонат).

Стадия 1.

В реакционный сосуд, оснащенный дефлегматором, загружали промежуточное соединение 2 (6,5 г, 22 ммоль), (4-хлор-2-фторфенил)метанол (3,5 г, 22 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,0 г, 1,1 ммоль), BINAP (1,4 г, 2,2 ммоль) и карбонат цезия (14 г, 44 ммоль). Добавляли толуол (73 мл), и смесь нагревали до 100°C. Через 16 ч смесь оставляли охлаждаться до КТ, фильтровали через Celite® с EtOAc (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя 10% EtOAc в PE, с получением трет-бутил-4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (7,6 г, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.51 (dd, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.22 (br s, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.73 (tt, 1H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 г, 120 ммоль) в EtOAc (700 мл) добавляли pTSA·H<sub>2</sub>O (59 г, 310 ммоль). Смесь нагревали до 60°C. Через 30 мин раствор оставляли охлаждаться до КТ. Полученный твердый осадок суспендировали в течение 16 ч, собирали фильтрованием и затем сушили при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 3 в виде твердого вещества (81 г, количественный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.55 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.48 (d, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.12 (d, 4H), 6.89 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.37 (d, 2H), 2.98-3.09 (m, 2H), 2.87-2.96 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.96-2.01 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 2H).



Промежуточное соединение 4. 3-Фтор-4-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил бис-(4-метилбензолсульфонат).

Стадия 1.

К раствору диизопропиламина (92 мл, 656 ммоль) в THF (350 мл) при  $-26^{\circ}\text{C}$  добавляли *n*-бутиллитий в гептанах (2,6 М, 250 мл, 650 ммоль) в течение 15 мин. Смесь охлаждали до  $-30^{\circ}\text{C}$  и добавляли раствор 1-(трет-бутил)-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (156 г, 641 ммоль) в THF (150 мл) в течение 25 мин. Через 10 мин добавляли раствор 2,6-дихлорпиридина (94 г, 635 ммоль) в THF (150 мл) в течение 2 мин. Смесь нагревали до  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 2,5 ч и затем охлаждали до  $8^{\circ}\text{C}$  и обрабатывали 6 М HCl (125 мл) в течение 20 мин, чтобы довести pH смеси до примерно 7-8. Смесь разбавляли водой (100 мл) и МТВЕ (150 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали МТВЕ (150 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (150 мл) и сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(трет-бутил)-4-метил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (241 г) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР очищенного образца (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.62 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.14 (br s, 2H), 2.41 (d, 2H), 2.08 (ddd, 2H), 1.45 (s, 9H).

Стадия 2.

Неочищенный 1-(трет-бутил)-4-метил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (241 г, расчетные 635 ммоль) растворяли в MeOH (400 мл) при  $43^{\circ}\text{C}$  и обрабатывали 4 М водным раствором NaOH (300 мл) в течение 20 мин. Смесь нагревали до  $50^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 35 мин. Смесь затем охлаждали до  $11^{\circ}\text{C}$ , и pH доводили до примерно 2 добавлением 6 М HCl (200 мл) в течение 25 мин, одновременно продолжая охлаждать до  $5^{\circ}\text{C}$ , после чего образовывался твердый осадок. Суспензию разбавляли водой (300 мл) и перемешивали в течение 40 мин, после чего твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и затем сушили под вакуумом при  $50^{\circ}\text{C}$  с получением белого твердого вещества (224 г). Это твердое вещество растирали в гептане (750 мл) при  $45^{\circ}\text{C}$  в течение 45 мин. Смесь охлаждали до  $16^{\circ}\text{C}$ , и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном и сушили с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (187 г, 549 ммоль, 86% за две стадии) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3.

Раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (187 г, 549 ммоль) в DCE (900 мл) нагревали при  $82^{\circ}\text{C}$  в течение ночи и затем охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$ . Смесь обрабатывали Magnesol® (30 г) в течение 40 мин. Суспензию фильтровали через фильтр из Magnesol® (30 г), и твердое вещество промывали смесью 1:1 МТВЕ:гептан (300 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества, которое растирали в гептане (250 мл) при  $50^{\circ}\text{C}$ . Смесь охлаждали до  $12^{\circ}\text{C}$ , и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном и сушили под вакуумом при  $45^{\circ}\text{C}$  с получением трет-бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (143 г, 481 ммоль, 88%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.58 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.25 (br s, 2H), 2.66-2.93 (m, 3H), 1.91 (d, 2H), 1.69 (qd, 2H), 1.47 (s, 9H).

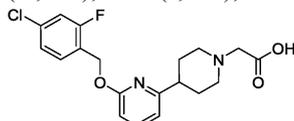
Стадия 4.

Смесь трет-бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (100 г, 337 ммоль), 3-фтор-4-(гидрокси)метил)бензонитрила (53,9 г, 357 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (170 г, 522 ммоль) в диоксане (900 мл) дезоксигенировали 5 циклами вакуумирования/заполнения азота. Добавляли JohnPhos ([1,1'-бифенил]-2-ил-дитрет-бутилфосфин, 2,02 г, 6,77 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3,10 г, 3,39 ммоль) и выполняли 2 дополнительных цикла вакуумирования/заполнения азота. Смесь затем нагревали при  $95^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество JohnPhos (660 мг, 2,21 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (990 мг, 1,08 ммоль), и нагревание продолжали в течение ночи. Смесь охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$  и фильтровали через фильтр из Celite®, промывая МТВЕ (250 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением красно-оранжевого масла (174 г). Это вещество растворяли в смеси 30% МТВЕ/гексан (600 мл), перемешивали с Magnesol® (20 г) и Darco® G-60 (10 г) в течение 70 мин и затем фильтровали через фильтр из диоксида кремния (100 г), промывая смесью 50% МТВЕ/гексан (600 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с EtOAc (100 мл) с получением трет-бутил-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла (147 г), которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР очищенного образца (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.62 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 2.81 (br s, 2H), 2.70 (tt, 1H), 1.82 (d, 2H), 1.67 (d, 2H), 1.49 (s, 9H).

Стадия 5.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (147 г, расчетные 337 ммоль) в EtOAc (1,8 л) при КТ добавляли рTSA- $\text{H}_2\text{O}$

(161 г, 846 ммоль). Смесь нагревали до 60°C, что приводило к газовой выделению и образованию твердого вещества. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч, после чего снова добавляли рTSA-H<sub>2</sub>O (12 г, 63 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 45 мин. Суспензию охлаждали до 17°C, и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc (200 мл) и сушили с получением 205 г твердого вещества. Это вещество растворяли в MeOH (500 мл) при 55°C и разбавляли EtOAc (1 л). Полученную суспензию охлаждали до 20°C, и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали смесью 9:1 EtOAc:MeOH (100 мл) и EtOAc (250 мл) и сушили с получением промежуточного соединения 4 (176,6 г, 269 ммоль, 80% за две стадии) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.53 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.67-7.78 (m, 3H), 7.48 (d, 4H), 7.11 (d, 4H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.35 (d, 2H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.79-2.96 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.93-2.03 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 2H).



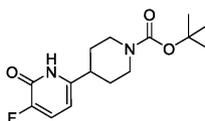
Промежуточное соединение 5. 2-(4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота.

Стадия 1.

К смеси промежуточного соединения 3 (70,0 г, 209 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (118 г, 863 ммоль) в DMF (800 мл) порциями добавляли этил-2-бромацетат (39,9 г, 236 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (400 мл×3). Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагелевая колонка, 10:1 PE/EtOAc) с получением 74 г этил-2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (84%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.07 (d, 2H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.32 (td, 2H), 1.93-2.07 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.30 (t, 3H).

Стадия 2.

К раствору этил-2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (73 г, 179 ммоль) в EtOH (270 мл) добавляли 5 М NaOH (156 мл, 780 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь подкисляли до pH примерно 3,5 добавлением 1 М HCl. Полученный осадок собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали водой и сушили под вакуумом с получением 54 г промежуточного соединения 5 (78%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.65-7.72 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.16-3.26 (m, 2H), 2.89 (br s, 1H), 2.00-2.19 (m, 4H); ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия)=378,8.



Промежуточное соединение 6 трет-Бутил-4-(5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Стадия 1.

К раствору 2-бром-5-фторпиридина (20 г, 110 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (35,1 г, 114 ммоль) в THF (240 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13,1 г, 11,4 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,1 г, 227 ммоль). Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент 1-20% EtOAc/PE) с получением трет-бутил-5-фтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (31 г, 98%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (t, 1H), 7.37 (dd, 2H), 6.52 (br s, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.57-2.70 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

Стадия 2.

К бесцветному раствору трет-бутил-5-фтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (31 г, 110 ммоль) в EtOAc (300 мл) добавляли влажный 10% Pd/C (1,2 г, 5,6 ммоль). Эту черную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт/кв.дюйм) в течение 16 ч. Смесь фильтровали через фильтр из Celite® и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (31 г, 99%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, 1H), 7.34 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.25 (br s, 2H), 2.74-2.93 (m, 3H), 1.89 (d, 2H), 1.69 (qd, 2H), 1.48 (s, 9H).

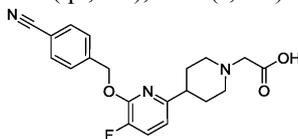
Стадия 3.

К раствору полученного трет-бутил-4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (31 г, 110

ммоль) в DCM (400 мл) добавляли *m*-CPBA (47,7 г, 276 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Белую суспензию фильтровали, и фильтрат затем гасили водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 мл). Водный слой отделяли и затем экстрагировали DCM (3×200). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент 0,5-4% MeOH/DCM) с получением 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-фторпиридина 1-оксида (20 г, 61%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (dd, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H), 4.26 (br s, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.89 (br s, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.43-1.52 (m, 11H).

Стадия 4.

К раствору 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-фторпиридина 1-оксида (10 г, 34 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (6,83 г, 67,5 ммоль) и TFAA (70,9 г, 337 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при КТ в течение 16 ч. Светло-желтый раствор гасили водным NaHCO<sub>3</sub> (400 мл). pH доводили до примерно 4 добавлением TFA, и смесь экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (4-80% EtOAc в PE) с получением промежуточного соединения 6 (5,4 г, 54%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 12.92 (br s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 5.97 (dd, 1H), 4.25 (br s, 2H), 2.86 (br s, 2H), 2.72 (t, 1H), 1.95 (d, 2H), 1.56 (qd, 2H), 1.48 (s, 9H).



Промежуточное соединение 7 2-(4-(6-((4-Цианобензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота

Стадия 1.

К раствору промежуточного соединения 6 (2,0 г, 6,8 ммоль), 4-цианобензилового спирта (1,35 г, 10,1 ммоль) и 1,1'-азодикарбонилдипиперидина (2,55 г, 10,1 ммоль) в PhCH<sub>3</sub> (30 мл) по каплям добавляли три-*n*-бутилфосфин (2,05 г, 10,1 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный светло-желтый раствор перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 48 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-15% EtOAc/PE) с получением трет-бутил-4-(6-((4-цианобензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,72 г, 62%-ный выход) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.29 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.69 (dt, 1H), 1.81 (d, 2H), 1.65 (brs, 2H), 1.49 (s, 9H).

Стадия 2.

К раствору трет-бутил-4-(6-((4-цианобензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,72 г, 4,18 ммоль) в DCM (15 мл) по каплям добавляли TFA (5 мл). Полученный светло-желтый раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(((3-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрила трифторацетата (1,3 г, количественный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.74 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.11 (td, 2H), 2.96 (tt, 1H), 2.03-2.13 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 2H).

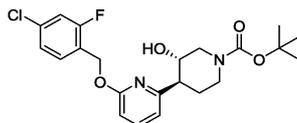
Стадия 3.

К бесцветному раствору 4-(((3-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил трифторацетата (1,3 г, 4,2 ммоль) и этил-2-бромацетата (767 мг, 4,59 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,89 г, 20,9 ммоль). Полученную белую суспензию перемешивали при 60°C в течение 3 ч и оставляли стоять при КТ в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-33% EtOAc в PE) с получением этил-2-(4-(6-((4-цианобензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (1,07 г, 65%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.28 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.55 (tt, 1H), 2.29 (dt, 2H), 1.94 (dq, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.30 (m, 3H).

Стадия 4.

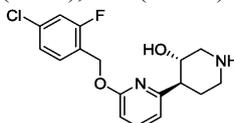
К раствору этил-2-(4-(6-((4-цианобензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (1,07 г, 2,69 ммоль) в MeOH (10 мл) по каплям добавляли раствор NaOH (162 мг, 4,04 ммоль) в воде (2 мл). Полученный бесцветный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали MTBE (30 мл). Органическую фазу подкисляли до pH примерно 7 добавлением 2 M HCl и лиофилизировали в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент 0-5% MeOH/DCM) с получением промежуточного соединения 7 (850 мг, 86%-ный выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.75 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.10-3.27 (m, 2H), 2.90-3.06 (m, 1H), 2.11-2.29 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H),

ЖХ-МС (ЭРИ+): 369,9 (M+H).



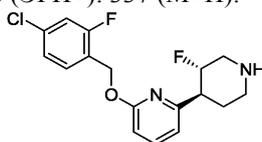
Промежуточное соединение 8. рац-трет-Бутил-(3R,4R)-4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 1 (800 мг, 1,9 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли комплекс боран-THF (1 М в THF, 2,1 мл, 2,1 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем нагревали до 30°C в течение 30 мин. Реакционный сосуд затем охлаждали до 0°C, открывали для доступа воздуха и добавляли медленно раствор NaOH (190 мг, 4,8 ммоль) в воде (5 мл) и перекись водорода (30 мас.% в воде, 0,86 мл, 9,6 ммоль). Смесь затем нагревали до 26°C и перемешивали в течение 16 ч. В полученную белую суспензию добавляли водный Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (15 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (15 мл), и смесь экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя EtOAc в PE (градиент от 10% до 30% до 60%) с получением промежуточного соединения 8 в виде бесцветного масла (320 мг, 38%). ЖХ-МС (ЭРИ+) (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией с регистрацией положительных ионов): 437 (M+H), 459 (M+Na).



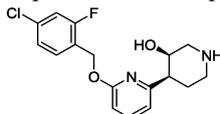
Промежуточное соединение 9. рац-(3R,4R)-4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ола трифторацетат

К раствору промежуточного соединения 8 (60 мг, 0,14 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл) при КТ, и эту смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного Промежуточного соединения 9 в виде светло-желтого масла, которое использовали без очистки. ЖХ-МС (ЭРИ+): 337 (M+H).



Промежуточное соединение 10. рац-2-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-6-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)пиридина гидрохлорид.

К раствору промежуточного соединения 8 (60 мг, 0,14 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли DAST (диэтиламиносеры трифторид, 38 мг, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем при КТ в течение 2 ч. Затем в раствор добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенный органический раствор промывали рассолом и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (PE:EtOAc=10:1) с получением рац-трет-бутил-(3R,4R)-4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (80 мг), который использовали без дополнительной очистки. Это вещество растворяли в DCM (2 мл) при КТ и добавляли по каплям 4 М HCl в EtOAc (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 10 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65-7.77 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.18-7.32 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.09-5.33 (m, 1H), 3.72 (ddd, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.13-3.25 (m, 1H), 2.08-2.39 (m, 2H). Примечание: заместителям пиперидина стереохимия транс была присвоена по аналогии с опубликованным прецедентом (смотри, например, WO 2010/022055), но не подтверждалась экспериментально.



Промежуточное соединение 11. рац-(3R,4S)-4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ола гидрохлорид.

Стадия 1.

К раствору промежуточного соединения 8 (170 мг, 0,39 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (0,16 мл, 1,2 ммоль) и MsCl (58 мг, 0,51 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь добавляли DCM (30 мл), промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Это вещество растворяли в DMSO (1,5 мл) и добавляли к суспензии формиата цезия (140 мг, 0,78 ммоль) в DMSO (1

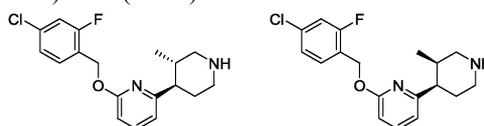
мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч и при 25°C в течение 14 ч. Смесь вливали в воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенный органический раствор промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (PE:EtOAc=4:1) с получением бесцветного масла (60 мг).

Это масло растворяли в MeOH (2 мл) при КТ, добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Этот продукт очищали препаративной SFC с получением рац-трет-бутил-(3R,4S)-4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в виде желтой смолы (20 мг, 12%). ЖХ-МС (ЭРИ+): 437 (M+H), 459 (M+Na).

Метод SFC: Колонка: OJ (250×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub> с 15% iPrOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH); скорость потока: 60 мл/мин; длина волны: 220 нм. Время удерживания=3,65 мин.

Стадия 2.

К раствору рац-трет-бутил-(3R,4S)-4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,046 ммоль) в EtOAc (4 мл) при 0°C добавляли 4 М HCl в EtOAc (4 мл), и эту смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного Промежуточного соединения 11 в виде светло-желтого масла, которое использовали без очистки. ЖХ-МС (ЭРИ+): 337 (M+H).



Промежуточное соединение 12a. рац-2-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-6-((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)пиридина трифторацетат.

Промежуточное соединение 12b. рац-2-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-6-((3R,4R)-3-метилпиперидин-4-ил)пиридина трифторацетат.

Стадия 1.

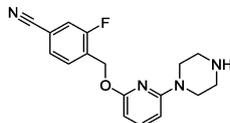
рац-трет-Бутил-(3R,4S)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат и рац-трет-бутил-(3R,4R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат получали путем, аналогичным пути получения, описанном для промежуточных соединений 1 и 2, используя в реакции Сузуки трет-бутил-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат. Смесь цис- и транс-изомеров разделяли колоночной хроматографией, элюируя EtOAc в PE (градиент 0-15%). Первым элюировался транс (рац-3R,4S)-изомер.

рац-трет-Бутил-(3R,4S)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.22 (br s, 2H), 2.76 (br s, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.70 (d, 3H).

рац-трет-Бутил-(3R,4R)-4-(6-хлорпиридин-2-ил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.05 (dt, 2H), 2.79 (br s, 1H), 2.33 (q, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.71 (d, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.66 (d, 3H).

Стадия 2.

Промежуточные соединения 12a и 12b получали из соответствующих разделенных изомеров хлорпиридина путем этерификации способом, аналогичным способу, описанному для промежуточного соединения 3, стадия 1, и удаления защитной группы способом, аналогичным способу, описанному для промежуточного соединения 9, и использовали без очистки.



Промежуточное соединение 13. 3-Фтор-4-(((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрила бис-гидрохлорид.

Стадия 1.

Реакцию проводили двумя параллельными партиями; пример получения партии следующий. К перемешиваемой суспензии KOtBu (313 г, 2,79 моль) в THF (4,0 л) порциями добавляли 4-циано-2-фторбензиловый спирт (281 г, 1,86 моль) при температуре 10-15°C. Эту смесь перемешивали при 15°C в течение 45 мин, и в реакционную смесь добавляли несколькими порциями 2,6-дихлорпиридин (230 г, 1,55 моль) при 15°C, и смесь перемешивали при 15°C в течение 18 ч. Смесь вливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (10 л). Добавляли EtOAc (10 л), и смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь фильтровали через фильтр из Celite®. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×6,0 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (5,0 л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент PE/EtOAc 10-15%) с получением 4-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила в виде светло-желтого твердого вещества. Объединенные партии

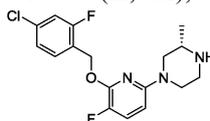
получили с выходом 550 г (67%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.49 (s, 2H).

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору 4-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (180 г, 0,685 моль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (140 г, 0,754 моль) в  $\text{PhCH}_3$  (2,0 л) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (446 г, 1,37 моль), BINAP (42,6 г, 0,0685 моль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (31,4 г, 0,0343 моль) в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $15^\circ\text{C}$ . Смесь дегазировали и повторно заполнили  $\text{N}_2$  три раза. Полученную смесь нагревали до  $120^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $80^\circ\text{C}$  и фильтровали через фильтр из Celite®. Осадок на фильтре промывали EtOAc (4×1,0 л), и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент PE/EtOAc 10-15%). Продукт растирали с PE (1,0 л) при перемешивании при  $10^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением трет-бутил-4-(6-(((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (168 г, 76%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (t, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 6.20 (dd, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.37-3.57 (m, 8H), 1.49 (s, 9H).

Стадия 3.

К раствору EtOH (2,8 мл, 48 ммоль) в EtOAc (20 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (2,0 мл, 28 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при  $40^\circ\text{C}$  одной порцией добавляли трет-бутил-4-(6-(((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,75 г, 4,24 ммоль), и смесь затем перемешивали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ и перемешивали в течение 1 ч. EtOAc (10 мл) добавляли к белой суспензии, и полученную суспензию перемешивали интенсивно при КТ в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением бис- $\text{HCl}$ -соли целевого продукта, представляющего собой Промежуточное соединение 13 (1,45 г, 89%), в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.45 (br s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.61-3.74 (m, 4H), 3.09 (br s, 4H).



Промежуточное соединение 14. (S)-1-(6-(((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3-метилпиперазина гидрохлорид.

Стадия 1.

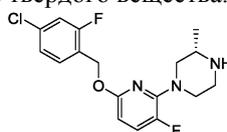
К раствору 2,3,5-трифторпиридина (1,5 г, 11 ммоль) и 4-хлор-2-фторбензилового спирта (1,81 г, 11,3 ммоль) в NMP (20 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,67 г, 33,8 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$ , и эту смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь вливали в воду (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (3×40 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент от 0 до 5% EtOAc/PE) с получением 2-(((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3,6-дифторпиридина (2,45 г, 80%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.54 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 6.47 (ddd, 1H), 5.44 (s, 2H).

Стадия 2.

К раствору 2-(((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3,6-дифторпиридина (200 мг, 0,731 ммоль) и трет-бутил-(S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (161 мг, 0,804 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (303 мг, 2,19 ммоль) при КТ. Эту реакционную смесь перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Смесь вливали в воду (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (3×20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (15% EtOAc/PE) с получением трет-бутил-(S)-4-(6-(((4-хлор-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 18%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ+): 397,9 (M+H-tBu).

Стадия 3.

К раствору (S)-4-(6-(((4-хлор-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,13 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли  $\text{HCl}$ /EtOAc (3 мл). Раствор перемешивали при  $30^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Суспензию концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 14 (50 мг, 89%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+): 353,9 (M+H).



Промежуточное соединение 15. (S)-1-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)-3-фторпиридин-2-ил)-3-метилпиперазина гидрохлорид.

Стадия 1.

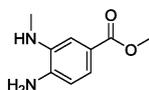
К раствору 2,3,5-трифторпиридина (500 мг, 3,76 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (753 мг, 3,76 ммоль) в MeCN (8 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (1,14 г, 11,3 ммоль) при 30°C, и эту реакционную смесь нагревали и затем перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 5% EtOAc/PE) с получением трет-бутил-(S)-4-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (870 мг, 74%) в виде бледно-коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24-7.34 (m, 1H), 6.22 (ddd, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.09 (ddt, 1H), 3.92 (dt, 2H), 3.22 (td, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.93 (td, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (d, 3H).

Стадия 2.

К раствору 4-хлор-2-фторбензилового спирта (102 мг, 0,638 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaN (44,7 мг, 1,12 ммоль, 60%-ный в минеральном масле). Эту желтую смесь перемешивали при 30°C в течение 15 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил-(S)-4-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,319 ммоль) в DMF (2 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (EtOAc:PE 5:1) с получением трет-бутил-(S)-4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3-фторпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (136 мг, 47%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ+): 397,9 (M+H-tBu).

Стадия 3.

К раствору трет-бутил-(S)-4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3-фторпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (136 мг, 0,300 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 мл). Раствор перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Суспензию концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 15 (132 мг, количественный выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+): 354,1 (M+H).



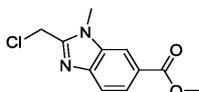
Промежуточное соединение 16. Метил-4-амино-3-(метиламино)бензоат.

Стадия 1.

К раствору метил-3-фтор-4-нитробензоата (5,10 г, 25,6 ммоль) в THF (60 мл) добавляли метиламин (38,4 мл, 76,8 ммоль, 2 M в THF) по каплям в течение 10 мин. Бледно-желтый раствор становился темно-оранжевым сразу после добавления, и его перемешивали в течение 2 ч при КТ. Смесь разбавляли Et<sub>2</sub>O (100 мл), отделяли органический слой и промывали его водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,26 г метил-3-(метиламино)-4-нитробензоата (98%) в виде темно-оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (d, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.08 (d, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 211,1 (M+H).

Стадия 2.

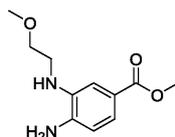
Метил-3-(метиламино)-4-нитробензоат (5,26 г, 25,0 ммоль) растворяли в EtOH (150 мл). Этот раствор добавляли в сосуд Парра (Parr®) на 500 мл, в который предварительно был загружен 1 г 10% Pd/C (50% воды). Смесь встряхивали в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт/кв.дюйм) в течение 1 ч при КТ. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали EtOH (100 мл). Бесцветный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4,38 г промежуточного соединения 16 (97%) в виде не совсем белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H), 3.22 (br s, 1H), 2.92 (s, 3H); МС(ХИАД+) (масс-спектрометрия с химической ионизацией при атмосферном давлении с регистрацией положительных ионов): 181,1 (M+H).



Промежуточное соединение 17. Метил-2-(хлорметил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.

Промежуточное соединение 16 (206 мг, 1,14 ммоль) растворяли в диоксане (11,5 мл) и обрабатывали хлорацетилхлоридом (109 мкл, 1,37 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч и охлаждали до КТ. Добавляли Et<sub>3</sub>N (0,8 мл, 7 ммоль) и гептан (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагелевая колонка, 40% EtOAc/гептан) с получением 120 мг промежуточного соединения 17 (44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); ЖХ-МС

(ЭРИ+): 239,1 (M+N).



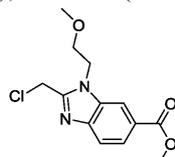
Промежуточное соединение 18. Метил-4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат.

Стадия 1.

К бесцветному раствору метил-3-фтор-4-нитробензоата (50 г, 250 ммоль) в THF (400 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (40,7 г, 402 ммоль, 55,8 мл), после чего по каплям добавляли 2-метоксиэтиламин (30,2 г, 402 ммоль) в THF (100 мл) при КТ. Полученный желтый раствор перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении до удаления THF. Полученное желтое твердое вещество растворяли в EtOAc (800 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (250 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×250 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-3-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоата (60,2 г, 94%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.45 (s, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 255,4 (M+N).

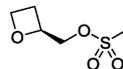
Стадия 2.

К раствору метил-3-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоата (30 г, 118 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли Pd/C (10 г, 94 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт/кв.дюйм) в течение 18 ч. Черную суспензию фильтровали через Celite®, и осадок на фильтре промывали MeOH (500 мл). Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения 18 (26,5 г, количественный выход) в виде коричневого масла, которое затвердевало при стоянии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (br.s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (t, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 224,7 (M+N).



Промежуточное соединение 19. Метил-2-(хлорметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата гидрохлорид.

Раствор промежуточного соединения 18 (5,0 г, 24 ммоль) в диоксане (100 мл) нагревали до 100°C, добавляли раствор хлоруксусного ангидрида (4,1 г, 24,5 ммоль) в диоксане (60 мл) через капельную воронку за период времени 10 ч и затем перемешивали в течение еще 12 ч при 100°C. На следующий день реакционную смесь охлаждали до КТ, и диоксан удаляли при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. EtOAc-слой отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Раствор 4 M HCl в диоксане (1,1 экв.) добавляли к раствору продукта в EtOAc при постоянном перемешивании. HCl-соль целевого продукта выпадала в осадок в виде бледно-желтого твердого вещества. Суспензию перемешивали в течение 1 ч, и продукт затем собирали фильтрованием с получением промежуточного соединения 19 в виде желтого твердого вещества (6,1 г, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.84 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (t, 2H), 3.31 (s, 3H). ЖХ-МС (ЭРИ+): 283,2 (M+N).



Промежуточное соединение 20. (S)-Оксетан-2-илметилметансульфонат.

Стадия 1.

К раствору трет-бутоксиды калия (670 г, 5,98 моль) в трет-БуОН (5 л) добавляли йодид триметилсульфония (1,32 кг, 5,98 моль) при 25°C. Эту смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли (S)-2-((бензилокси)метил)оксиран (500 г, 2,99 моль). Смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 25°C и фильтровали через Celite®. Твердое вещество промывали PE (3×2 л). Фильтрат обрабатывали водой (10 л) и экстрагировали PE (2×5 л). Органический слой промывали рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колонной хроматографией (градиент PE/EtOAc от 15:1 до 10:1) с получением (S)-2-((бензилокси)метил)оксетана (280 г, 52,6%) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15-7.34 (m, 5H), 4.90 (tdd, 1H), 4.44-4.67 (m, 4H), 3.49-3.63 (m, 2H), 2.44-2.66 (m, 2H).

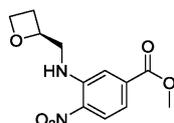
Стадия 2.

Реакцию проводили двумя параллельными партиями; пример партии следующий: К раствору (S)-2-((бензилокси)метил)оксетана (140 г, 780 ммоль) в THF (1,4 л) добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (14 г) под защитной атмосферой азота. Смесь нагревали до 45°C и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт/кв.дюйм) в течение

ние 16 ч. Смесь охлаждали до 25°C и фильтровали через Celite® с получением целевого соединения, представляющего собой (S)-оксетан-2-илметанол в виде раствора в THF. Небольшую аликвоту проверяли методом <sup>1</sup>H ЯМР, а остальной раствор использовали напрямую на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.76-4.90 (m, 1H), 4.66 (tdd, 1H), 4.46 (ddd, 1H), 4.37 (td, 1H), 3.47 (dd, 2H), 2.32-2.58 (m, 2H).

### Стадия 3.

Реакцию проводили двумя параллельными партиями; пример партии следующий: к раствору (S)-оксетан-2-илметанола (со стадии 2, расчетные 69 г, 780 ммоль) в THF (1,4 л) добавляли Et<sub>3</sub>N (197 г, 1,95 моль) при 0°C. Добавляли по каплям метансульфоновый ангидрид (204 г, 1,17 моль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Две партии объединяли, смесь обрабатывали водой (1 л), и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (3×2 л). Объединенный органический раствор сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (градиент EtOAc/PE 50-100%) с получением промежуточного соединения 20 (250 г, 96% за две стадии) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.98-5.09 (m, 1H), 4.69 (ddd, 1H), 4.59 (td, 1H), 4.37 (d, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.64 (tdd, 1H).



Промежуточное соединение 21. Метил-(S)-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат.

### Стадия 1.

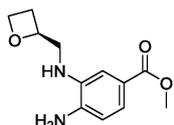
К раствору (S)-оксетан-2-илметил метансульфоната (180 г, 1,08 моль) в DMF (1,2 л) добавляли азид натрия (105 г, 1,62 моль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали диэтиловым эфиром (1,5 л), и полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество удаляли фильтрованием, и осадок на фильтре промывали диэтиловым эфиром (2×200 мл). Диэтиловый эфир удаляли под вакуумом при 25°C с получением раствора (S)-2-(азидометил)оксетана в DMF (примерно 1,2 л), который использовали напрямую на следующей стадии.

### Стадия 2.

Реакцию проводили тремя параллельными партиями; пример партии следующий. К раствору (S)-2-(азидометил)оксетана (расчетные 41 г, 360 ммоль) в DMF (примерно 400 мл) и THF (1 л) добавляли 10% Pd/C (влажность 50 мас.%, 13 г) под защитной атмосферой азота. Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт/кв.дюйм) в течение 16 ч. Раствор фильтровали через Celite®, добавляли 10% Pd/C (сухой, 4,0 г), и смесь перемешивали при 40°C в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт/кв.дюйм) в течение 3 ч, после чего анализ методом TLC показал завершение реакции. Смесь охлаждали до 0°C, и все три партии объединяли. Смесь фильтровали через Celite® для получения раствора (S)-2-(аминометил)оксетана в DMF (примерно 1,4 л) и THF (примерно 2,6 л), который использовали напрямую на следующей стадии.

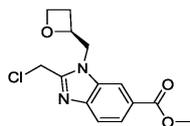
### Стадия 3.

К раствору (S)-2-(аминометил)оксетана (расчетные 94 г, 1,08 моль) в DMF (примерно 1,4 л) и THF (примерно 2,6 л) добавляли Et<sub>3</sub>N (327 г, 3,24 моль) и метил-3-фтор-4-нитробензоат (200 г, 1,0 моль) при 25°C. Эту смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF, и оставшийся раствор разбавляли водой (1 л). Смесь экстрагировали EtOAc (2×1,5 л). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×), сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (градиент EtOAc/PE = 10-50%) с получением промежуточного соединения 21 (158 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 4.70-4.82 (m, 1H), 4.64 (td, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57-3.71 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H); MS(ЭРИ+)=266,7.



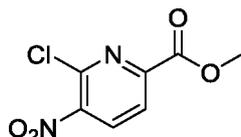
Промежуточное соединение 22. Метил-(S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат.

Промежуточное соединение 21 (15 г, 56 ммоль) растворяли в THF (100 мл) в реакторе Парра (Parr®). Pd/C (10% мас./мас., 1,5 г) добавляли в реактор, и смесь встряхивали при КТ в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт/кв.дюйм) в течение 4 ч. Смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 22 (12,3 г, 92%) в виде желто-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.05-5.18 (m, 1H), 4.76 (ddd, 1H), 4.62 (dt, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 1H), 2.60 (ddt, 1H).



Промежуточное соединение 23. Метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 22 (127 г, 0,54 моль) в MeCN (500 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (76,2 мл, 0,57 моль) и pTSA·H<sub>2</sub>O (5,12 г, 26,9 ммоль). Эту смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали в смеси 50% EtOAc/гептан. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением промежуточного соединения 23 (79 г, 50%) в виде желто-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 5.16-5.26 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.57-4.66 (m, 2H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H).



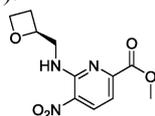
Промежуточное соединение 24. Метил-6-хлор-5-нитропиколинат.

Стадия 1.

2-Хлор-6-метил-3-нитропиридин (97 г, 560 ммоль) медленно добавляли в колбу, в которую предварительно была загружена 18 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (400 мл), при перемешивании. В эту реакционную смесь небольшими порциями добавляли триоксид хрома (169 г, 1,69 моль), поддерживая температуру ниже 50°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 20 ч. Полученную зеленую смолу выливали на 2 кг льда, и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением 6-хлор-5-нитропиколиновой кислоты (103 г, 90%) в виде палевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (d, 1H), 8.24 (d, 1H).

Стадия 2.

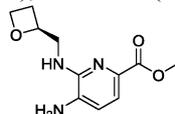
К суспензии 6-хлор-5-нитропиколиновой кислоты (103 г, 508,51 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 л) добавляли оксалилхлорид (129 г, 1,02 моль) и DMF (6 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли MeOH (60 мл) при 15°C. Раствор перемешивали при 15°C в течение дополнительных 10 мин. Желтый раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (градиент EtOAc/PE: 0-20%) с получением промежуточного соединения 24 (106 г, 96%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.55 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 4.01 (s, 3H).



Промежуточное соединение 25. Метил-(S)-5-нитро-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинат.

Стадия 1.

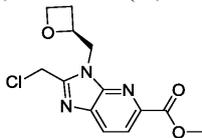
Раствор (S)-2-(аминометил)оксетана (расчетные 152 г, 1,7 моль) в DMF (3 л) и THF (3 л) получали из Промежуточного соединения 20, как описано для промежуточного соединения 21 (стадии 1 и 2). Промежуточное соединение 24 (270 г, 1,25 моль) и Et<sub>3</sub>N (500 г, 5,1 моль) добавляли в раствор промежуточного соединения 20 (152 г, 1,7 моль) в DMF (3 л) и THF (3 л) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF и добавляли воду (5 л). Смесь экстрагировали EtOAc (2×5 л), и объединенные органические растворы промывали рассолом (2×), сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество объединяли со второй партией неочищенного продукта из аналогичного эксперимента (70 г), и твердое вещество растирали со смесью PE:EtOAc (4:1, 500 мл) в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением промежуточного соединения 25 (304 г, 52%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (br s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.08-5.18 (m, 1H), 4.73 (ddd, 1H), 4.61 (td, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.97 (m, 1H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.55 (tdd, 1H).



Промежуточное соединение 26. Метил-(S)-5-амино-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколинат.

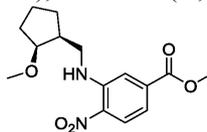
Промежуточное соединение 25 (10 г, 37 ммоль) суспендировали в MeOH (150 мл), обрабатывали 10% Pd/C (1,0 г), и смесь перемешивали при КТ в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт/кв.дюйм) в течение 4 ч. Смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением про-

межучасточного соединения 26 (8,4 г, 95%) в виде желтого масла, которое затвердевало при стоянии.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.06-5.15 (m, 1H), 4.68-4.77 (m, 1H), 4.53-4.63 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.72 (br s, 2H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H).



Промежуточное соединение 27. Метил-(S)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат.

В 2-литровую 3-горлую колбу, оснащенную механической верхнеприводной мешалкой, переносили промежуточное соединение 26 (43,0 г, 181 ммоль) в THF (780 мл). Полученную бледно-розовую суспензию обрабатывали раствором хлоруксусного ангидрида (33,5 г, 190 ммоль в 100 мл THF) через капельную воронку в течение 30 мин. Полученный светло-янтарный раствор перемешивали при КТ в течение 2 ч и затем нагревали при 60°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ. Приблизительно 400 мл растворителя из реакционной смеси удаляли при пониженном давлении на ротормном испарителе. Полученный раствор разбавляли EtOAc (500 мл) и обрабатывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл). Двухфазную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 27 (52,5 г, 98%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d, 2H), 5.19-5.28 (m, 1H), 4.99-5.16 (m, 2H), 4.70-4.88 (m, 2H), 4.55-4.67 (m, 1H), 4.24-4.44 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.70-2.88 (m, 1H), 2.37-2.53 (m, 1H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 296,4 (M+H).



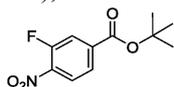
Промежуточное соединение 28. цис(+/-)-Метил-3-(((2-метоксициклопентил)метил)амино)-4-нитробензоат.

Стадия 1.

В колбу, содержащую цис(+/-)-2-(аминометил)циклопентан-1-ол (300 мг, 2,60 ммоль), метил-3-фтор-4-нитробензоат (571 мг, 2,87 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,1 мл, 7,8 ммоль), добавляли DMF, и эту смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (EtOAc/гептаны) с получением цис(+/-)-метил-3-(((2-гидроксициклопентил)метил)амино)-4-нитробензоата (493 мг, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (br s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (ddd, 1H), 3.38-3.50 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 1.84-2.01 (m, 3H), 1.57-1.78 (m, 4H).

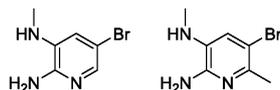
Стадия 2.

В колбу, содержащую раствор цис(+/-)-метил-3-(((2-гидроксициклопентил)метил)амино)-4-нитробензоата (0,48 г, 1,6 ммоль) в DCM (50 мл), добавляли 1,8-бис-(диметиламино)нафталин (0,35 г, 1,6 ммоль). Этот раствор перемешивали в течение 5 мин и затем порциями добавляли тетрафторборат триметиллоксония (0,48 г, 3,3 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь затем перемешивали еще 18 ч при КТ. В колбу добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои фильтровали, и раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией (EtOAc/гептаны) с получением промежуточного соединения 28 (0,4 г, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.43 (dd, 6,3 Гц, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.22 (d, 1H), 1.89-1.43 (m, 7H).



Промежуточное соединение 29. трет-Бутил-3-фтор-4-нитробензоат.

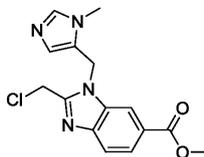
3-Фтор-4-нитробензойную кислоту (2,60 г, 14,0 ммоль) растворяли в THF (30 мл), смесь обрабатывали Вос-ангидридом (6,13 г, 28,1 ммоль) и DMAP (525 мг, 4,21 ммоль) и затем перемешивали при КТ. Быстро образовавшуюся густую суспензию затем перемешивали в течение 3 ч при 40°C, и в это время суспензия превращалась в рыжий раствор. После концентрирования реакционной смеси при пониженном давлении остаток растворяли в EtOAc, адсорбировали на силикагель и затем элюировали через короткую набивку силикагеля смесью 50% EtOAc/гептан. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 29 (8,88 г, 68%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05-8.09 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 1.61 (s, 9H).



Промежуточное соединение 30. 5-Бром-N<sup>3</sup>-метилпиридин-2,3-диамин.

Промежуточное соединение 31. 5-Бром-N<sup>3</sup>,6-диметилпиридин-2,3-диамин.

Промежуточное соединение 30 синтезировали в соответствии с описанной в литературе методикой (Choi, J. Y. et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 852-870). Промежуточное соединение 31 синтезировали, используя такой же способ.



Промежуточное соединение 32. Метил-2-(хлорметил)-1-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.

Стадия 1.

К бесцветному раствору метил-3-фтор-4-нитробензоата (1,0 г, 5,0 ммоль) в DMF (10 мл) медленно добавляли (1-метил-1H-имидазол-5-ил)метанамин (670 мг, 6,0 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (762 мг, 7,53 ммоль). Раствор перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (20% MeOH/DCM). Полученное желтое твердое вещество растирали со смесью 30:1 PE/EtOAc с получением метил-3-(((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоата (1,2 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (d, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

Стадия 2.

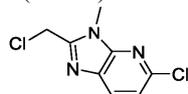
К желтой суспензии метил-3-(((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоата (5,46 г, 18,8 ммоль) в MeOH (160 мл) добавляли влажный 10% Pd/C (1 г). Эту смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) в течение 36 ч при 20°C. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали MeOH (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-амино-3-(((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоата (4,8 г, 98%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.56 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.84 (t, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

Стадия 3.

Красную смесь метил-4-амино-3-(((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоата (780 мг, 3,00 ммоль) и 2-гидроксиуксусной кислоты (342 мг, 4,49 ммоль) в мезитиле (8 мл) перемешивали при 140°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 14 ч и при 25°C в течение 48 ч. Прозрачный желтый раствор декантировали с получением коричневого остатка, который растворяли в MeOH (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (20% MeOH/DCM) с получением метил-2-(гидроксиметил)-1-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (318 мг, 35%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

Стадия 4.

К желтой суспензии 2-(гидроксиметил)-1-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (500 мг, 1,66 ммоль) в DCM (10 мл) и DMF (3 мл) по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (990 мг, 0,60 мл, 8,32 ммоль) при КТ. Эту реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении, и полученный коричневый остаток растирали с DCM (10 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали DCM (5 мл) и сушили под вакуумом с получением промежуточного соединения 32 (431 мг, 73%) в виде не совсем белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91-7.99 (m, 1H), 7.77-7.87 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); МС(ЭРИ+): 319.0 (M+H).



Промежуточное соединение 33. 5-Хлор-2-(хлорметил)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин.

Стадия 1.

К суспензии 2,6-дихлор-3-нитропиридина (200 г, 1,04 моль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 г, 1,24 моль) в EtOH (1 л) по каплям шприцем добавляли 2,0 М MeNH<sub>2</sub> в THF (622 мл, 1,24 моль) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 6 ч. Желтую смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Этот неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (PE/EtOAc 0-5%) с получением 6-хлор-N-метил-3-нитропиридин-2-

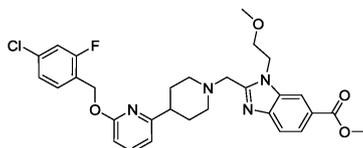
амина (158 г, 81%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.72 (br s, 1H), 8.41 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.00 (d, 3H).

Стадия 2.

К смеси 6-хлор-N-метил-3-нитропиридин-2-амин (15,8 г, 84,2 ммоль) в  $\text{AcOH}$  (100 мл) добавляли порошок железа (15,4 г, 276 ммоль). Желтую смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 100$ ). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (120 г силикагеля, 50%  $\text{EtOAc/PE}$ ) с получением 3-амино-6-хлор-2-метиламинопиридина (8,40 г, 63%-ный выход) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.80 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.39 (br s, 2H), 3.01 (s, 3H).

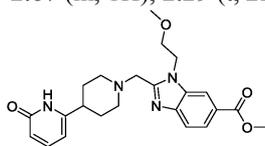
Стадия 3.

К раствору 3-амино-6-хлор-2-метиламинопиридина (50,0 г, 317 ммоль) в диоксане (1,2 л) добавляли хлорацетилхлорид (55,5 мл, 698 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 50 мин. Коричневую смесь концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое переносили в  $\text{TFA}$  (1,2 л) и перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 60 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Это масло разбавляли  $\text{EtOAc}$  (1 л) и нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . После прекращения выделения  $\text{CO}_2$  слои разделяли, и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (200 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент 10-25%  $\text{EtOAc/PE}$ ) с получением промежуточного соединения 33 (61,0 г, 79%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.13 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).



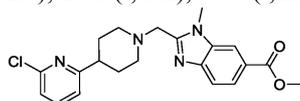
Промежуточное соединение 34. Метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.

Смесь промежуточного соединения 3 (13,0 г, 23,8 ммоль), промежуточного соединения 19 (6,72 г, 23,8 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16,4 г, 119 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (200 мл) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь охлаждали до КТ и вливали в воду (200 мл). Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 500$  мл), и объединенные органические слои промывали рассолом ( $2 \times 500$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (120 г силикагеля, градиент 0-2%  $\text{MeOH/DCM}$ ) с получением промежуточного соединения 34 (12,5 г, 93%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.64 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.99 (d, 2H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.29 (t, 2H), 1.78-1.91 (m, 4H).



Промежуточное соединение 35. Метил-1-(2-метоксиэтил)-2-((4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.

К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 34 (500 мг, 0,88 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) добавляли 4 М  $\text{HCl}$  в диоксане (4,5 мл, 20 ммоль). Эту реакционную смесь нагревали до  $70^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 18 ч. Смесь затем охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{DCM}$  ( $3 \times$ ). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве  $\text{DCM}$  и медленно добавляли  $\text{PE}$  до образования осадка. Смесь перемешивали для гранулирования твердого вещества в течение 2 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали  $\text{PE}$  с получением промежуточного соединения 35 (280 мг, 75%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.43 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (d, 2H), 2.51 (t, 1H), 2.30 (t, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.72 (qd, 2H).



Промежуточное соединение 36. Метил-2-((4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.

Стадия 1.

В бесцветный раствор промежуточного соединения 2 (6,00 г, 20,2 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли 4 М HCl/EtOAc (60 мл), и раствор становился мутным. Эту суспензию перемешивали при 20°C в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-6-(пиперидин-4-ил)пиридина гидрохлорида (5,45 г, 99%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 3.31 (d, 2H), 2.89-3.06 (m, 3H), 1.85-2.04 (m, 4H).

Стадия 2.

К смеси 2-хлор-6-(пиперидин-4-ил)пиридина гидрохлорида (5,45 г, 20,2 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,38 г, 60,6 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли этил-2-бромацетат (4,05 г, 24,3 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч и затем разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой промывали рассолом (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент EtOAc/PE 5-15%) с получением этил-2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (5,44 г, 95%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.72 (tt, 1H), 2.31 (dt, 2H), 1.82-2.02 (m, 4H), 1.29 (t, 3H).

Стадия 3.

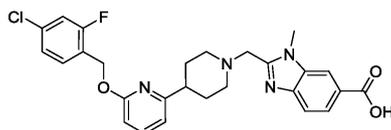
В раствор этил-2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (5,44 г, 19,2 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли 5 М NaOH (11,5 мл, 57,5 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1 М HCl и экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1, 5×80 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (4,50 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.71 (t, 1H), 7.24 (d, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.13 (br s, 2H), 2.70-2.83 (m, 1H), 2.29 (br s, 2H), 1.83-2.06 (m, 4H).

Стадия 4.

В желтый раствор 2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (4,50 г, 17,7 ммоль) и промежуточного соединения 16 (3,50 г, 19,4 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли HATU (8,06 г, 21,2 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 20 мин и затем добавляли Et<sub>3</sub>N (3,58 г, 35,3 ммоль). Желтую смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Полученную коричневую смесь вливали в воду (160 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (3×100 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (MeOH/DCM 0-5% градиент) с получением метил-4-амино-3-(2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамидо)бензоата (7,37 г, количественный выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+): 417,1 (M+H).

Стадия 5.

Смесь метил-4-амино-3-(2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамидо)бензоата (7,37 г, 17,7 ммоль) в AcOH (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Коричневую смесь концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла, которое переносили в EtOAc (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). Органический слой промывали рассолом (3×100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (EtOAc/PE 0-50% градиент) с получением промежуточного соединения 36 (3,51 г, 50%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (br s, 2H), 3.09 (d, 2H), 2.77 (br s, 1H), 2.43 (br s, 2H), 1.83-2.04 (m, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 399,1 (M+H).



Пример 1A-01. 2-((4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты гидрохлорид.

Стадия 1.

Промежуточное соединение 17 (115 мг, 0,482 ммоль), промежуточное соединение 3 (178 мг, 0,554 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (133 мг, 0,96 ммоль) объединяли в MeCN (4,8 мл), и эту смесь перемешивали при 35°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc и экстрагировали водой. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (24 г диоксида кремния, 0-100% EtOAc/гептан) с получением 215 мг метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (85%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10

(br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51-7.36 (m, 2H), 7.07 (br s, 2H), 6.71 (br s, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.38 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (br s, 2H), 2.97 (br s, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.27 (br s, 2H), 1.75-1.93 (m, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 523,3 (M+H).

Стадия 2.

Метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (215 мг, 0,411 ммоль) суспендировали в MeOH (4 мл) и обрабатывали 2 M NaOH (820 мкл, 1,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и 14 ч при КТ. Реакционную смесь снова нагревали до 40°C и подкисляли 1 M HCl (2,50 мл, 2,50 ммоль). Смесь охлаждали до КТ, и когда начал образовываться осадок, поток N<sub>2</sub> пропускали над реакционной смесью до удаления приблизительно половины MeOH. Твердое вещество затем собирали фильтрованием, промывали H<sub>2</sub>O (2×2 мл) и затем сушили в атмосфере N<sub>2</sub> с получением соединения примера 1A-01 (155 мг, 69%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.74 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.93 (d, 2H), 2.57 (t, 1H), 2.19 (t, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 509,2 (M+H).

Соединения, перечисленные в табл. 1 ниже, были получены по методикам, аналогичным методикам, описанным выше для синтеза Соединения 1A-01 с использованием соответствующих исходных веществ, которые коммерчески доступны, получены с использованием способов получения, известных специалистам в данной области, или получены способами, аналогичными способам, описанным выше для других промежуточных соединений. Соединения очищали, используя способы, которые известны специалистам в данной области и которые могут включать хроматографию на силикагеле, ЖХВД, или кристаллизацию из реакционной смеси. Конечные соединения выделяли в виде нейтральных соединений или в виде солей присоединения кислоты или основания.

Таблица 1

Пр. №	Название	Данные ЯМР/данные ЖХ-МС
1A-02	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.25 (br s, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.67-2.88 (m, 3H), 2.00 (br s, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 556,3 (M+H).
1A-03	2-[(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.52 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 1.43 (d, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 559,2 (M+H).
1A-04	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.99-8.11 (m, 1H), 7.73-7.84 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 6.89-6.99 (m, 1H), 5.29-5.65 (m, 2H), 4.78-4.81 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.83-3.96 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95-3.13 (m, 1H), 2.21 (d, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 570,0 (M+H).
1A-05	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-3-фторпиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	ЖХ-МС E(4-302) XBridge C18 2,1 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза: от 1,0% MeCN в воде (0,1% TFA) до 5% MeCN в воде (0,1% TFA) за 0,6 мин, затем от 5,0% MeCN в воде (0,1% TFA) до 100% MeCN (0,1% TFA) за 3,4 мин, затем назад до 1,0% MeCN в воде (0,1% TFA) за 4,3 мин и выдержка 0,7 мин. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Время удерживания: 2,95 мин. ЖХ-МС(ЭРИ+): 572,2 (M+H).

1A-06	2-{{(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-3-фторпиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.51-7.37 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 2H), 6.36 (dd, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.69 (q, 2H), 4.56 (d, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 1.44 (d, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 586,0 (M+H).
1A-07	2-{{(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.38 (dd, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.06 (dd, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.43 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 1.45 (d, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 586,1 (M+H).
1A-08	2-{{(2S)-4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.56-3.32 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 2H), 1.41 (d, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 559,2 (M+H).
1A-09	2-{{4-(6-{{(4-циано-2-фторфенил)(метил-d2)окси}пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил}метил}-1-[[2S]-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.73-7.49 (m, 5H), 6.86 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.86 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 558,2 (M+H).

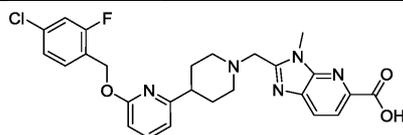
1A-10	2-({4-[6-(бензилокси)пиридин-2-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.64 (t, 2H), 3.91 (brs, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.27 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 501,3 (M+H).
1A-11	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.57 (dd, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.68 (m, 4H), 3.78 (m, 6H), 3.37 (m, 4H), 3.31 (s, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 527,2 (M+H).
1A-12	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-3,3-диметилпиперазин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.77 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.40 (s, 6H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 582,3 (M+H).
1A-13	2-[(3S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-3-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.45-5.28 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.26 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 1.25 (d, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 568,0 (M+H).

1A-14	2-{{(3R)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-3-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.45-5.29 (m, 2H), 4.79-4.64 (m, 3H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.14 (d, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.00-2.78 (m, 3H), 1.27 (d, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 568,3 (M+H).
1A-15	2-{{(3R)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-3-(гидроксиметил)-пиперазин-1-ил}метил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.45 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.43-5.28 (m, 2H), 4.78-4.70 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.90-3.76 (m, 4H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.11 (m, 2H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 584,3 (M+H).
1A-16	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	Колонка: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,05% TFA в MeCN (об./об.); градиент: линейный от 95% H <sub>2</sub> O/5% MeCN до 5% H <sub>2</sub> O/95% MeCN за 4,0 мин, выдержка при 5% H <sub>2</sub> O/95% MeCN до 5,0 мин. Скорость потока: 2 мл/мин. Время удерживания: 2,05 мин. ЖХ-МС(ЭРИ+): 580,4 (M+H).
1A-17	2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.01 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.06-6.89 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.00 (m, 5H), 3.42 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 573,2 (M+H).

1A-18	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[[4-пропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.09 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.93 (br s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.08 (br s, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (br s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.73-2.01 (m, 4H), 1.55 (sxt, 2H), 0.89 (t, 3H), 0.74 (t, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 618,6 (M+H).
1A-19	2-[(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.74 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.37-7.57 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.17 (br s, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.42-4.57 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.02 (t, 1H), 2.79-2.93 (m, 1H), 2.60-2.77 (m, 3H), 2.21-2.45 (m, 2H), 1.12 (d, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 580,1 (M+H).
1A-20	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[[4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08-7.96 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.80-7.63 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.72-4.49 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 581,3 (M+H).
1A-21	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (dd, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.80-4.72 (m, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.22 (q, 1H), 3.89 (dt, 3H), 3.75 (q, 1H), 3.37 (d, 2H), 3.04 (t, 1H), 2.18 (d, 5H), 1.93 (dd, 2H), 1.67 (dd, 1H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 570,6 (M+H).

1A-22	<i>rac</i> -2-[[ <i>(3S,4S)</i> ]-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-3-фторпиперидин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.76 (t, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.32-1.89 (m, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 571,1 (M+H).
1A-23	<i>rac</i> -2-[[ <i>(3S,4S)</i> ]-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-3-гидроксипиперидин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.51-5.37 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.67 (t, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.37-2.16 (m, 2H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 569,3 (M+H).
1A-24	<i>rac</i> -2-[[ <i>(3R,4S)</i> ]-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-3-гидроксипиперидин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.46-5.36 (m, 2H), 5.24 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.56-2.40 (m, 2H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 569,1 (M+H).
1A-25	<i>rac</i> -2-[[ <i>(3R,4R)</i> ]-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-3-метилпиперидин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 0.84 (d, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 567,1 (M+H).

1A-26	рац-2-[[[(3S,4R)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил]-3-метилпиперидин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.47 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.65 (t, 2H), 3.93 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.10 (t, 1H), 2.66 (dt, 1H), 2.54 (br. m., 1H), 2.32 (dq, 1H), 2.07 (dd, 1H), 0.77 (d, 3H), ЖХ-МС(ЭРИ+): 567,1 (M+H).
1A-27	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил]пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1R,2R)-2-метоксициклопентил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.19 (ddd, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.19 (q, 1H), 4.43 (q, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 4H), 2.14-1.77 (m, 8H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 593,5 (M+H).
1A-28	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил]пиперидин-1-ил)метил]-1-[[ <i>μ</i> с-3-метоксициклобутил)-метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.45 (d, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.46-2.17 (m, 7H), 1.75-1.70 (m, 2H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 593,6 (M+H).
1A-29	рац-2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил]пиперидин-1-ил)метил]-1-[[(1S,2S)-2-метоксициклопентил]-метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.23 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.78 (dd, 2H), 4.55 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.35-2.08 (m, 5H), 2.02-1.54 (m, 6H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 607,7 (M+H).
1A-30	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил]пиперидин-1-ил)метил]-1-[[(1R,2R)-2-(метоксиметил)-циклопропил]метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.31-7.17 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.51-4.20 (m, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.39-2.15 (m, 4H), 1.30 (d, 5H), 0.90 (t, 1H), 0.79 (dt, 1H), 0.64 (dd, 1H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 593,5 (M+H).



Пример 2A-01. 2-((4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид.

Стадия 1.

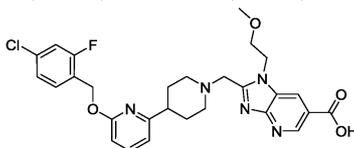
Желтую смесь промежуточного соединения 3 (92,3 г, 119 ммоль, 4 экв. TFA-соль), промежуточного соединения 33 (25,9 г, 120 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98,5 г, 713 ммоль) в MeCN (300 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Желтую смесь вливали в воду (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент MeOH/DCM 0-5%) с получением 5-хлор-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (59,0 г, 99%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.97 (d, 2H), 2.51-2.73 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.73-1.97 (m, 4H).

## Стадия 2.

Желтый раствор 5-хлор-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (59,0 г, 118 ммоль), DPPP (6,80 г, 16,5 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,65 г, 16,3 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (125 г, 1240 ммоль) в MeOH (800 мл) и DMF (100 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунт/кв.дюйм) в течение 16 ч. Полученный оранжевый раствор концентрировали при пониженном давлении до коричневого масла, которое разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали водой (200 мл). Органический слой промывали рассолом (2×200 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт объединяли с продуктом, полученным в результате аналогичной реакции в масштабе 11 г, и очищали флэш-хроматографией (50-100% EtOAc/PE градиент) с получением метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата (62,6 г, 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 2.93-3.05 (m, 2H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.31 (dt, 2H), 1.79-1.97 (m, 4H).

## Стадия 3.

Метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (57,0 г, 109 ммоль) суспендировали в MeOH (1 л) и обрабатывали 2 М NaOH (218 мл). Суспензию перемешивали в течение 5 мин при КТ и затем нагревали при 85°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали через Celite®, и прозрачный фильтрат снова нагревали до 70°C. Реакционную смесь подкисляли 2 М HCl (272 мл) и затем оставляли охлаждаться до КТ. Образовалось твердое вещество, и суспензию перемешивали в течение 18 ч при КТ. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением соединения примера 2А-01 (57,1 г, 96%) в виде твердого вещества цвета слоновой кости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.20 (br s, 1H), 11.07 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.57-7.78 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.84 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (br s, 2H), 3.37 (br s, 2H), 2.93 (br s, 1H), 1.85-2.36 (m, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 510,2 (M+H).



2-((4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты гидрохлорид.

## Пример 2А-02.

## Стадия 1.

В колбу, содержащую раствор метоксиуксусной кислоты (1,00 г, 11,1 ммоль) в DMF (30 мл), добавляли НАТУ (6,33 г, 16,7 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (3,37 г, 33,3 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин порциями добавляли 2,3-диамино-5-бромпиридин (2,3 г, 12 ммоль), и полученную реакцию смесь перемешивали в течение ночи. Через 15 ч добавляли воду, и раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (градиент от 0 до 80% EtOAc/гептан) с получением N-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида (2,3 г, 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.53 (s, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 260,2 (M+H).

## Стадия 2.

К раствору N-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида (3,3 г, 13 ммоль) в THF добавляли 1 М раствор BH<sub>3</sub> в THF (14 мл) за период времени 10 мин и перемешивали при КТ в течение ночи. В реакцию смесь медленно добавляли воду, чтобы погасить избыток борана, и смесь затем экстрагировали EtOAc. EtOAc-слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в MeOH, добавляли HCl в диоксане (1,0 экв.) и перемешивали в течение 2 ч. Избыток метанола удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Соединение очищали флэш-хроматографией с использованием градиента от 0 до 70% EtOAc в гептанах с получением 5-бром-N<sup>3</sup>-(2-метоксиэтил)пиридин-2,3-диамина в виде коричневого масла (1,1 г, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.77 (t, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.22 (q, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 246,1.

## Стадия 3.

5-Бром-N<sup>3</sup>-(2-метоксиэтил)пиридин-2,3-диамин (400 мг, 1,63 ммоль) переносили в 8 мл диоксана (8 мл) и обрабатывали хлорацетилхлоридом (0,284 мл, 3,58 ммоль). Смесь перемешивали при КТ. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток переносили в TFA (8 мл) и перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное коричневое масло переносили в EtOAc (50 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. После прекращения выделения CO<sub>2</sub> слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили

над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-80% EtOAc/гептан градиент) с получением 6-бром-2-(хлорметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (176 мг, 36%) в виде желто-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.29 (s, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 306,1 (M+H).

Стадия 4.

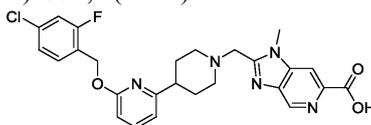
Смесь промежуточного соединения 3 (294 мг, 0,97 ммоль, свободное основание), 6-бром-2-(хлорметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (341 мг, 1,06 ммоль), KI (48 мг, 0,29 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,51 мл, 0,97 ммоль) в MeCN (8 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент 0-100% EtOAc/гептан) с получением 6-бром-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (406 мг, 71%) в виде желто-коричневого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.97 (d, 2H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.76-1.93 (m, 4H).

Стадия 5.

К смеси 6-бром-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (610 мг, 1,04 ммоль), ацетата палладия(II) (47 мг, 0,21 ммоль) и dppf (128 мг, 0,31 ммоль) добавляли DMF (4 мл), MeOH (16 мл) и триметиламин (1,44 мл, 10,4 ммоль). Эту реакционную смесь нагревали при 80°C при перемешивании в атмосфере CO (50 фунт/кв.дюйм) в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и распределяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли и сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (градиент от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилата (540 мг, 92%) в виде желто-коричневой смолы.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.10 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.64 (t, 2H), 4.00-3.90 (m, 5H), 3.78 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (d, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.27-2.40 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 4H).

Стадия 6.

К раствору метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксилата (2,0 г, 3,5 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли 2 M NaOH (8,9 мл), и эту смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и подкисляли 1 M HCl до pH примерно 4. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH, и твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением соединения примера 2A-02 (1,7 г, 82%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.35 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.86 (br s, 2H), 4.70 (br s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.94 (br s, 1H), 2.08-2.25 (m, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 554,2 (M+H).



Пример 2A-03. 2-((4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоновая кислота.

Стадия 1.

К перемешиваемому раствору 2,4-дибром-5-нитропиридина (0,21 г, 0,72 ммоль) в THF (4,1 мл) добавляли метиламин в THF (2 M, 1,2 мл, 2,5 ммоль). Через 0,5 ч раствор разбавляли водой (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×15 мл), объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (50% EtOAc/гептан) с получением 2-бром-N-метил-5-нитропиридин-4-амин в виде желтого твердого вещества (0,15 г, 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.08 (d, 3H).

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору 2-бром-N-метил-5-нитропиридин-4-амин (0,22 г, 0,96 ммоль) в AcOH (4,8 мл) добавляли Fe (0,053 г, 0,96 ммоль). Раствор нагревали до 75°C. Через 5 ч раствор фильтровали через фильтр из Celite®, промывали EtOAc (10 мл) и затем гасили насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл), объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, обрабатывали HCl в диоксане (4 M, 2,4 мл, 9,6 ммоль), и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество перемешивали в смеси  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  в течение 30 мин, и полученное твердое вещество затем собирали фильтрованием, промывали PE и сушили при по-

ниженном давлении с получением 6-бром-N<sup>4</sup>-метилпиридин-3,4-диамина гидрохлорида (0,20 г, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.48 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.04 (s, 3H).

Стадия 3.

К перемешиваемому раствору 6-бром-N<sup>4</sup>-метилпиридин-3,4-диамина гидрохлорида (0,15 г, 0,52 ммоль) в DMF (2,4 мл) добавляли промежуточное соединение 5 (0,18 г, 0,48 ммоль), затем добавляли DIPEA (0,25 мл, 1,4 ммоль) и HBTU (0,18 г, 0,57 ммоль). Через 2 ч раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный амид N-(6-бром-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид растворяли в 1,4-диоксане (5 мл), обрабатывали NaOH (2 М, 2,4 мл, 4,8 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 0,5 ч раствор разбавляли водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя EtOAc, с получением 6-бром-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридина в виде коричневого масла (0,19 г, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.08 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.94 (d, 2H), 2.60 (ddd, 1H), 2.28 (t, 2H), 1.85-1.90 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H).

Стадия 4.

В сосуд, содержащий 6-бром-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (0,060 г, 0,11 ммоль), DPPP (0,011 г, 0,028 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,035 г, 0,015 ммоль), добавляли DMF (0,4 мл), затем добавляли MeOH (2,6 мл) и Et<sub>3</sub>N (0,13 мл, 1,1 ммоль). Раствор нагревали до 80°C в атмосфере CO (50 фунт/кв.дюйм). Через 16 ч раствор разбавляли рассолом (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя 5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с получением метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата в виде желтого масла (0,060 г, количественный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.10 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.32 (t, 2H), 1.74-1.95 (m, 4H).

Стадия 5.

К перемешиваемому раствору метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (0,041 г, 0,078 ммоль) в MeOH (0,78 мл) добавляли раствор NaOH в воде (2 М, 0,14 мл) при перемешивании при 35°C. Через 2 ч раствор подкисляли до pH примерно 4 добавлением HCl в воде (1 М), охлаждали до 0°C, разбавляли водой (0,5 мл) и оставляли стоять в течение 2 ч. Полученный твердый осадок суспендировали в течение 1 ч, собирали фильтрованием, промывали водой (2×1 мл) и затем сушили при пониженном давлении с получением соединения примера 2A-03 в виде твердого вещества (21 мг, 48%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9.10 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 7.67 (br. t, 1H), 7.52 (br. t, 1H), 7.13-7.33 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.92-4.18 (m, 5H), 3.45 (br s, 2H), 3.08 (br s, 1H), 2.11-2.46 (m, 4H). ЖХ-МС (ЭРИ+): 510,3 (M+H).

Соединения, перечисленные в табл. 2 ниже, были получены по методикам, аналогичным методикам, описанным выше для синтеза соединений примеров 2A-01, 2A-02 и 2A-03, с использованием соответствующих исходных веществ, которые коммерчески доступны, получены с использованием способов получения, известных специалистам в данной области, или получены способами, аналогичными способам, описанным выше для других промежуточных соединений. Соединения очищали, используя способы, которые известны специалистам в данной области и которые могут включать хроматографию на силикагеле, ЖХВД, или кристаллизацию из реакционной смеси. Конечные соединения выделяли в виде нейтральных соединений или в виде солей присоединения кислоты или основания.

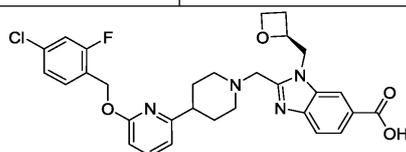
Таблица 2

Пр. №	Название	Данные ЯМР/данные ЖХ-МС
2А-04	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-метил-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.27-7.04 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.21 (d, 2H), 2.77-2.45 (m, 3H), 2.07-1.78 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 510,3 (M+H).
2А-05	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-имидазо[4,5- <i>c</i> ]пиридин-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.27 (d, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.97-2.69 (m, 2H), 2.55 (m, 3H), 2.00 (m, 5H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 566,1 (M+H).
2А-06	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5- <i>c</i> ]пиридин-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.97 (brs, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.28 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 577,0 (M+H).
2А-07	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-имидазо[4,5- <i>c</i> ]пиридин-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.12 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.11 (s, 5H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 553,9 (M+H).
2А-08	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.86 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.67 (t, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.80 (t, 3H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.16-2.35 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 571,2 (M+H).
2А-09	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-5-фтор-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (d, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.04 (m, 5H), 3.37 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.31 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 527,1 (M+H).

2A-10	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиразин-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.28 (s, 1H), 7.61-7.71 (m, 1H), 7.45-7.57 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.85-7.03 (m, 1H), 6.61-6.81 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.65-4.74 (m, 2H), 3.91-4.10 (m, 2H), 3.70-3.86 (m, 2H), 3.42-3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 1H), 2.31 (d, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 554,0 (M+H).
2A-11	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-7-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.79 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.73 (br s, 3H), 3.73 (br s, 4H), 3.22 (b s, 5H), 2.91 (b s, 4H), 2.09 (br s, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 568,3 (M+H).
2A-12	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1,5-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.15 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.01-2.86 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 3H), 2.28-1.95 (m, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 524,2 (M+H).
2A-13	5-хлор-2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.07 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.14-7.31 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.43 (br s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 3.94 (br s, 3H), 3.70 (d, 2H), 3.14 (br s, 2H), 2.95 (br s, 1H), 1.99-2.31 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 546,2 (M+H).

2А-14	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-5-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.79-7.59 (m, 5H), 7.54 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.06 (sm 1H), 2.21 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 544,3 (M+H).
2А-15	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.89 (dd, 1H), 7.80-7.56 (m, 6H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.67 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.21 (s, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 544,3 (M+H).
2А-16	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.23 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.45-5.39 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.44-2.12 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 578,4 (M+H).
2А-17	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-(2-метоксиэтил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25-8.00 (m, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.35-7.09 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.81 (t, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (d, 2H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.09-1.85 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 554,2 (M+H).

2A-18	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.31 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.25 (m, 5H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 577,0 (M+H).
2A-19	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.31 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.34-2.17 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 568,1 (M+H).
2A-20	2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.09 (q, 2H), 7.67-7.51 (m, 2H), 7.04-6.89 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.28-3.09 (m, 2H), 2.87-2.66 (m, 2H), 2.62-2.42 (m, 3H), 2.06-1.85 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 550,1 (M+H).
2A-21	2-[(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33-8.19 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.77-7.48 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.98 (d, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.09 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 1.50 (d, 3H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 583,1 (M+H)
2A-22	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-[(2R)-оксетан-2-илметил]-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.14 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.38-4.21 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.00 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 566,1 (M+H)
2A-23	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.14 (d, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.91-2.65 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 2.01 (m, 4H). ЖХ-МС(ЭРИ+): 566,1 (M+H)



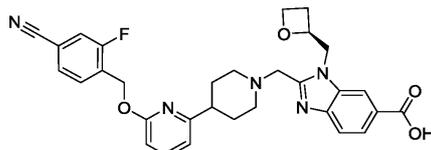
Пример 3А-01. 2-[(4-{6-[(4-Хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота.

Стадия 1.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 22 (49,8 г, 211 ммоль) в MeCN (300 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (30,0 мл, 223 ммоль), затем добавляли рTSA-H<sub>2</sub>O (2,0 г, 10 ммоль). После 1 ч при 60°C добавляли MeCN (400 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116 г, 841 ммоль) и промежуточное соединение 3 (52,4 г, 90,2 ммоль). Через 2 ч раствор обрабатывали водой (1,6 л), оставляли охлаждаться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Полученный твердый осадок собирали фильтрованием, промывали водой (2×300 мл) и сушили при пониженном давлении с получением метил-(S)-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата в виде твердого вещества (102 г, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.04-5.16 (m, 1H), 4.82 (dd, 1H), 4.62-4.73 (m, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 4.37 (dt, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.24 (t, 2.11-2.21 (m, 1H), 1.60-1.88 (m, 4H).

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (7,2 г, 12 ммоль) в MeOH (50 мл) и THF (50 мл) добавляли 2 М NaOH (25 мл, 50 ммоль). После 2 ч при 45°C раствор оставляли охлаждаться до КТ, разбавляли водой (100 мл) и подкисляли до pH примерно 6 лимонной кислотой в воде (1 М, 20 мл). Полученный твердый осадок суспендировали в течение 1 ч, собирали фильтрованием, промывали водой (100 мл) и затем сушили при пониженном давлении с получением соединения примера 3А-01 в виде твердого вещества (6,4 г, 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.84 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.06-5.17 (m, 1H), 4.80 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.44-4.53 (m, 1H), 4.38 (dt, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.64-2.77 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.17 (t, 1H), 1.61-1.85 (m, 4H). ЖХ-МС (ЭРИ+): 565,4 (M+H).



Пример 4А-01. 2-[(4-{6-[(4-Циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота.

Стадия 1.

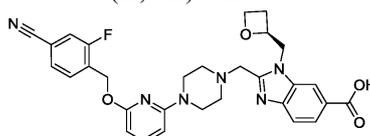
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 22 (33,6 г, 142 ммоль) в MeCN (285 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (20,1 мл, 149 ммоль), затем добавляли рTSA-H<sub>2</sub>O (1.35 г, 7,1 ммоль). После 2 ч при 50°C добавляли MeCN (280 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79 г, 570 ммоль) и промежуточное соединение 4 (93,2 г, 142 ммоль). Через 2 ч раствор обрабатывали водой (800 мл), оставляли охлаждаться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали 10% MeCN в воде (150 мл), водой (2×200 мл) и затем сушили при пониженном давлении с получением метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата в виде бесцветного твердого вещества (77 г, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55-7.73 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.04-5.19 (m, 1H), 4.81 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.41-4.54 (m, 1H), 4.36 (dt, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.63-2.77 (m, 1H), 2.49-2.63 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 1.47-1.82 (m, 4H).

Стадия 2.

К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (4 г, 7 ммоль) в MeCN (70 мл) добавляли раствор 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена в воде (0,97 М, 14,7 мл). Через 20 ч раствор подкисляли до pH примерно 6 лимонной кислотой в воде (2 М, 7 мл) и разбавляли водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×75 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением не совсем белого твердого вещества. Это неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией, элюируя MeOH/DCM (от 0:100 до 8:92), с получением соединения примера 4А-01 в виде твердого вещества (3,65 г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.75 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.11 (d, 1H), 4.74-4.86 (m, 1H), 4.62-4.72 (m, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.84 (d, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.10-2.28 (m, 2H), 1.57-1.84 (m, 4H). ЖХ-МС (ЭРИ+): 556,6 (M+H).

трис-Соль соединения примера 4А-01. 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновой кислоты трис-соль.

К перемешиваемому раствору соединения примера 4А-01 (6,5 г, 11,7 ммоль) в 1-пропанол (275 мл) при 70°C по каплям добавляли водный раствор трис (2,0 М, 6,1 мл, 12,2 ммоль), при этом раствор оставался гомогенным. После перемешивания в течение 5 мин добавляли затравочные кристаллы, и смесь оставляли охлаждаться до КТ в течение 2 ч. После перемешивания в течение ночи при КТ образовалось твердое вещество. Это твердое вещество собирали фильтрованием, промывали 1-пропанолом (2 × 30 мл) и сушили, сначала в потоке азота и затем в вакуумном шкафу при 45°C в течение 15 ч с получением трис-соли соединения примера 4А-01 (6,95 г, 88%) в виде кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.11 (qd, 1H), 4.77 (dd, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.44-4.53 (m, 1H), 4.38 (dt, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.35 (br s, 9H), 2.98 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.08-2.26 (m, 2H), 1.56-1.83 (m, 4H). Тпл.=194°C.



Пример 5А-01. 2-[(4-{6-[(4-Циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота.

Стадия 1.

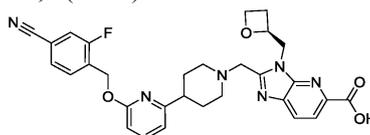
Раствор промежуточного соединения 13 (5 г, 14,4 ммоль) в смеси 5% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл) обрабатывали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 мл). Двухфазный раствор интенсивно перемешивали в течение 30 мин, и органический слой отделяли. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(((6-(4-пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (4,4 г, количественный выход) в виде полутвердого вещества.

Стадия 2.

В колбу, содержащую раствор 4-(((6-(4-пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (1,58 г, 5,06 ммоль) в MeCN (15 мл), добавляли промежуточное соединение 23 (1,40 г, 5,06 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,50 г, 25,3 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Через 2 ч смесь обрабатывали водой (30 мл), оставляли охлаждаться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали смесью вода:MeCN (2:1) (2×30 мл) и сушили при пониженном давлении с получением метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (2,47 г, 86%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.42 (dt, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.17 (dd, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.23 (dd, 1H), 4.77-4.58 (m, 3H), 4.38 (dt, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.46 (d, 4H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.62 (t, 4H), 2.50-2.38 (m, 1H).

Стадия 3.

В колбу, содержащую раствор метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (2,5 г, 4,3 ммоль) в смеси 1:1 iPrOH и THF (140 мл), добавляли 1,4 экв. LiOH (0,14 г, 6,1 ммоль), и полученный раствор нагревали при 45°C в течение 15 ч. Раствор оставляли охлаждаться до КТ, разбавляли водой (50 мл) и подкисляли до pH примерно 6 лимонной кислотой в воде. Полученный раствор экстрагировали EtOAc. EtOAc-слой сушили, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением соединения примера 5А-01 (0,86 г, 35%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.18 (dd, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.81-4.58 (m, 3H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 2.46 (dd, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ+): 557,2 (M+H).



Пример 6А-01. 2-[(4-{6-[(4-Циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота.

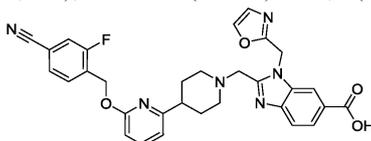
Стадия 1.

В 3-горлую 3-литровую колбу, оснащенную механической мешалкой, загружали промежуточное соединение 4 (106 г, 161 ммоль), добавляли MeCN (886 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (89,0 г, 644 ммоль) и промежуточное соединение 27 (52,4 г, 177 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в 4-литровую колбу Эрленмейера (Erlenmeyer) и разбавляли 1,8 л воды. Полученную суспензию

перемешивали при КТ в течение 4 ч с получением светло-желтой суспензии. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакуумном шкафу при 45°C в течение ночи с получением целевого метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата (88,6 г, 96%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.16 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.61-7.74 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.11-5.26 (m, 1H), 4.85 (dd, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.43-4.60 (m, 1H), 4.37 (dt, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 3H), 2.87-3.01 (m, 2H), 2.66-2.81 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.52 (br s, 3H), 2.24 (q, 2H), 1.64-1.81 (m, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 571,5 (M+H).

#### Стадия 2.

В 1-литровую 3-горлую колбу, оснащенную механической верхнеприводной мешалкой, загружали метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (35,5 г, 62,21 ммоль). В колбу добавляли MeCN (350 мл) и воду (70 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин до образования густой суспензии. Медленно добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (2,92 г, 68,4 ммоль) в виде твердого вещества. Полученную суспензию перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и обрабатывали по каплям 1,0 М лимонной кислотой (15,5 мл) до тех пор, пока pH суспензии не достигнет значения примерно 5. Полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 4 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, твердое вещество промывали примерно 20 мл воды и затем сушили в потоке N<sub>2</sub> в течение 4 ч. Твердое вещество сушили в течение еще 72 ч при 40°C в вакуумном шкафу досуха с получением соединения примера 6A-01 (31,2 г, 90%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.03 (br s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.93-5.03 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 2.93-3.06 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.25 (d, 2H), 2.05-2.21 (m, 1H), 1.73 (d, 3H), 1.47-1.67 (m, 1H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 557,6 (M+H).



Пример 7A-01. 2-[(4-{6-[(4-Циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота.

#### Стадия 1.

К суспензии оксазол-2-илметанамина HCl-соли (491 мг, 3,65 ммоль) и промежуточного соединения 29 (800 мг, 3,32 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,04 г, 6,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Дополнительно добавляли оксазол-2-илметанамина HCl-соль (100 мг, 1,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл). Органический слой промывали водой, затем рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оранжевый остаток очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля, градиент 0-50% EtOAc/гептан) с получением трет-бутил-4-нитро-3-((оксазол-2-илметил)амино)бензоата (764 мг, 75%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48 (br s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.72 (d, 2H), 1.60 (s, 9H).

#### Стадия 2.

К раствору трет-бутил-4-нитро-3-((оксазол-2-илметил)амино)бензоата (15 г, 47 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 10%-ный палладий на углероде (1,5 г, 10% мас./мас.), и эту смесь затем перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунт/кв.дюйм) при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через фильтр из Celite® с получением темного раствора. Фильтрат фильтровали через второй фильтр из Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-амино-3-((оксазол-2-илметил)амино)бензоата (13,1 г, 92%) в виде темной пены. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.56 (s, 9H).

#### Стадия 3.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-амино-3-((оксазол-2-илметил)амино)бензоата (13 г, 45 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (9,0 мл, 65 ммоль) и pTSA·H<sub>2</sub>O (400 мг, 2,1 ммоль), и эту смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (120 г силикагеля, градиент 0-100% EtOAc/гептан) с получением трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксазол-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (11,6 г, 74%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 1.62-1.66 (m, 9H).

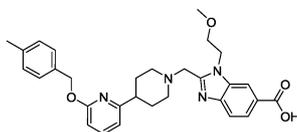
#### Стадия 4.

К суспензии трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксазол-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата

(10,1 г, 29 ммоль) и промежуточного соединения 4 (11,2 г, 29,1 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,1 г, 116 ммоль). Эту смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и затем разбавляли водой (200 мл) и перемешивали в течение еще 4 ч при КТ. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением трет-бутил-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (16,23 г, 89%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.80 (d, 2H), 2.46 (d, 1H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.64 (d, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.35-1.43 (m, 2H).

Стадия 5.

К раствору трет-бутил-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (31,1 г, 50,0 ммоль) в DCE (300 мл) добавляли TFA (40 мл, 530 ммоль). Эту смесь нагревали до 70°C в течение 4 ч и затем медленно охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в MeOH (100 мл) и воде (300 мл). Добавляли по каплям насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (85 мл), доводя pH раствора до примерно 7. Полученное твердое вещество перемешивали для гранулирования в течение 3 ч и затем собирали фильтрованием с получением соединения примера 7A-01 (27,3 г, 96%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.93 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.66-6.71 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.81 (d, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.10 (t, 2H), 1.64 (d, 2H), 1.36-1.46 (m, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 568,3 (M+H).



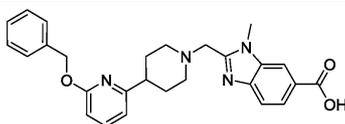
Пример 8A-01. 2-((4-(6-((4-Метилбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат аммония.

В сосуд на 1 драхму (3,8879 г) добавляли промежуточное соединение 35 (20 мг, 47 мкмоль), затем добавляли 4-метилбензиловый спирт (100 мкмоль). Добавляли THF (500 мкл), затем реагент Цунода (Tsunoda) (цианометилентрибутилфосфоран, 0,5 М в THF, 400 мкл, 0,20 ммоль), и эту смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли 1 М NaOH (0,15 мл, 150 мкмоль), и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч и затем выдерживали при КТ в течение 48 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали препаративной SFC с получением соединения примера 8A-01 (10,7 мг, 45%). Метод SFC (колонка: Phenomenex Biphenyl 4,6×150 мм), 5 мкм; подвижная фаза А: CO<sub>2</sub> (об./об.); подвижная фаза В: от метанола с 0,2% NH<sub>4</sub>OH (об./об.) до 85% CO<sub>2</sub>/15% метанола с 0,2% NH<sub>4</sub>OH линейно за 8 мин, выдержка при 70% CO<sub>2</sub>/30% метанола с 0,2% NH<sub>4</sub>OH до 10 мин. Скорость потока: 75 мл/мин. Обратное давление: 120 бар. Время удерживания: 2,56 мин; ЖХ-МС (ЭРИ+): 515,4 (M+H).

Соединения, перечисленные в табл. 3 ниже, были получены по методикам, аналогичным методикам, описанным выше для синтеза соединения примера 8A-01, с использованием соответствующих исходных веществ, которые коммерчески доступны, получены с использованием способов получения, известных специалистам в данной области, или получены способами, аналогичными способам, описанным выше для других промежуточных соединений. Соединения очищали, используя способы, которые известны специалистам в данной области и которые могут включать хроматографию на силикагеле, ЖХВД, или кристаллизацию из реакционной смеси. Конечные соединения выделяли в виде нейтральных соединений или в виде солей присоединения кислоты или основания.

Таблица 3

Пр. №	Название	М.м. (молекулярная масса), найденная	Время удержи- вания (мин)
8А-02	2-((4-(6-((4-циано-3-метилбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота	540,4	2,47
8А-03	2-((4-(6-((4-хлор-2,5-дифторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота	571,4	2,70
8А-04	2-((4-(6-((4-хлор-2,6-дифторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота	571,4	2,67



Пример 9А-01. 2-((4-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота.

Стадия 1.

Смесь промежуточного соединения 36 (100 мг, 0,251 ммоль), бензилового спирта (48,2 мг, 0,446 ммоль), BINAP (23,2 мг, 0,0373 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15,2 мг, 0,0166 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (123 мг, 0,378 ммоль) в PhMe (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Эту коричневую смесь разбавляли DCM (50 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла, которое очищали препаративной TLC (DCM:MeOH=20:1) с получением метил-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (99,7 мг, 84%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.59-7.70 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.91 (d, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.14-2.38 (m, 4H).

Стадия 2.

К раствору метил-2-((4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (90,0 мг, 0,191 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 3,0 М NaOH (2,0 мл, 6,0 ммоль). Эту смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1 М HCl, и полученную суспензию экстрагировали (DCM:MeOH 10:1, 2×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Это желтое твердое вещество очищали препаративной ЖХВД (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 100×19 мм×5 мкм; подвижная фаза: от 5% MeCN в воде [0,1% TFA] до 95% MeCN в воде [0,1% TFA]; длина волны: 220 нм; скорость потока: 25 мл/мин) с получением соединения примера 9А-01 (33 мг, 28%) в виде твердого вещества. Из-за растворителя, использованного для очистки, конечное соединение по всей вероятности представляет собой трифторацетатную соль. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (d, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.14-2.37 (m, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 457,1 (M+H).

Соединения, перечисленные в табл. 4 ниже, были получены по методикам, аналогичным методикам, описанным выше для синтеза соединения 9А-01, с использованием соответствующих исходных веществ, которые коммерчески доступны, получены с использованием способов получения, известных специалистам в данной области, или получены способами, аналогичными способом, описанным выше для других промежуточных соединений. Соединения очищали, используя ЖХВД. Из-за растворителя, использованного для очистки, конечные соединения, выделенные методами PF-AB01 и PF-AB10, по всей вероятности представляют собой трифторацетатные соли, а соединения, выделенные с методом PF-CD05, по всей вероятности представляют собой аммониевые соли.

Таблица 4

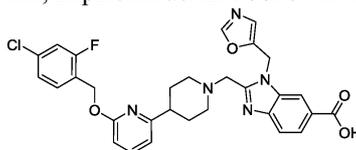
Пр. №	Название	*М.м., найденная	Время удержи- вания (мин)	**Метод
9A-02	2-{{4-(6-{{2-фтор-4-(трифторметил)бензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	543	3,073	PF-AB01
9A-03	2-{{4-(6-{{2,4-дифторбензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	493	2,897	PF-AB01
9A-04	2-{{4-(6-{{2,6-дифторбензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	493	2,333	PF-CD05
9A-05	2-{{4-(6-{{4-хлорбензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	491	2,934	PF-AB01
9A-06	2-{{4-(6-{{2-фторбензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	475	2,86	PF-AB01
9A-07	2-{{4-(6-{{4-хлорбензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	491	2,9	PF-AB01
9A-08	2-{{4-(6-{{2,3-дифторбензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	493	2,883	PF-AB01
9A-09	1-метил-2-{{4-(6-{{4-(трифторметокси)бензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	541	3,087	PF-AB01
9A-10	1-метил-2-{{4-(6-{{2-(трифторметокси)бензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	541	3,031	PF-AB01
9A-11	1-метил-2-{{4-(6-{{2-метилбензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	471	2,917	PF-AB01
9A-12	2-{{4-(6-{{3-цианобензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	482	2,681	PF-AB01

9A-13	1-метил-2-{{4-(6-{{4-(трифторметил)бензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	525	3,056	PF-AB01
9A-14	2-{{4-(6-{{2,5-дифторбензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	493	2,897	PF-AB01
9A-15	2-{{4-(6-{{4-цианобензил}окси}пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	482	2,753	PF-AB01

\*М.м., найденная: МС(ЭРИ+): как (М+Н).

\*\*ЖХВД, метод очистки PF-AB01: подвижная фаза А: 0,0375% TFA в H<sub>2</sub>O. Подвижная фаза В: 0,01875% TFA в MeCN. Начальные условия: В: 1%, А: 99%. Градиент: от В: 1%, А: 99% до В: 5%, А: 95% от t=0,00 мин до 0,60 мин, затем до В: 100% от t=0,60 мин до 4,00 мин, затем до В: 1%, А: 99% от t=4,00 мин до 4,30 мин, выдержка до t=4,70 мин. Скорость потока=0,8 мл/мин, впрыскиваемый объем 2 мкл.

\*\*ЖХВД, метод очистки PF-CD05: подвижная фаза А: 0,05% NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O. Подвижная фаза В: 100% MeCN. Начальные условия: В: 5%, А: 95%. Градиент: В: от 5%, А: 95% до В: 100% от t=0,50 мин до 3,40 мин, выдержка до t=4,20 мин, затем до В: 5%, А: 95% от t=4,21 мин до 4,70 мин, выдержка до t=4,70 мин. Скорость потока=0,8 мл/мин, впрыскиваемый объем 2 мкл.



Пример 10A-01. 2-{{4-(6-{{4-(Хлор-2-фторбензил)окси}пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил}метил}-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота.

Стадия 1.

К бесцветному раствору метил-3-фтор-4-нитробензоата (302 мг, 1,52 ммоль) и оксазол-5-илметанамина (164 мг, 1,67 ммоль) в DMF (5,0 мл) медленно добавляли Et<sub>3</sub>N (460 мг, 4,55 ммоль) при 20°C. Этот коричневый раствор перемешивали при 60°C в течение 36 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (50 мл). Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (10-100% EtOAc/PE) с получением метил-4-нитро-3-((оксазол-5-илметил)амино)бензоата (320 мг, 76%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.68 (d, 2H), 3.96 (s, 3H).

Стадия 2.

К желтой суспензии метил-4-нитро-3-((оксазол-5-илметил)амино)бензоата (67 мг, 0,24 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли 10% Pd/C (10,3 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) при КТ в течение 1 ч. Твердое вещество удаляли фильтрованием и промывали MeOH (20 мл). Объединенные органические слои затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-амино-3-((оксазол-5-илметил)амино)бензоата (56 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+): 247,9 (М+Н).

Стадия 3.

К желтому раствору промежуточного соединения 5 (85 мг, 0,22 ммоль), 4-амино-3-((оксазол-5-илметил)амино)бензоата (55,5 мг, 0,224 ммоль) и NATU (111 мг, 0,292 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (114 мг, 1,12 ммоль, 0,15 мл). Желтый раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь затем вливали в H<sub>2</sub>O (8 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (EtOAc) с получением метил-4-(2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетида)-3-((оксазол-5-илметил)амино)бензоата (58 мг, 43%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+): 630,0 (М+Na).

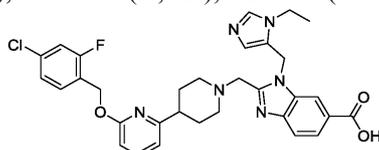
Стадия 4.

Желтый раствор метил-4-(2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетида)-3-((оксазол-5-илметил)амино)бензоата (58 мг, 0,095 ммоль) в AcOH (0,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч и затем при КТ в течение 16 ч. Желтый остаток нейтрализовали насыщенным водным

раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали DCM ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-5-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (56 мг, 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+): 612,0 (M+Na).

Стадия 5.

К раствору метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксазол-5-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (56 мг, 0,095 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (0,2 мл) добавляли 2 М NaOH (0,0949 мл, 0,190 ммоль). Желтый раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч и затем оставляли стоять в течение 48 ч при  $25^\circ\text{C}$ . Желтый раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток затем растворяли в  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл), подкисляли до pH примерно 5 добавлением 1 М HCl и экстрагировали DCM ( $5 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18  $150 \times 30$  мм  $\times$  5 мкм; подвижная фаза: от 5% MeCN в воде [0,1% TFA] до 95% MeCN в воде [0,1% TFA]; длина волны: 220 нм; скорость потока: 25 мл/мин) с получением соединения примера 10А-01 (22 мг, 33%) в виде твердого вещества. Из-за растворителя, использованного для очистки, конечное соединение было выделено по всей вероятности в виде трифторацетатной соли.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61-7.70 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.91 (br s, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.42 (br s, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.17-2.33 (m, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 576,1 (M+H).



Пример 10А-02. 2-[(4-{6-[(4-Хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота.

Стадия 1.

К раствору промежуточного соединения 29 (200 мг, 0,829 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли (1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метанамин (104 мг, 0,829 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (348 мг, 4,15 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом ( $2 \times 20$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0 to 5% MeOH/DCM) с получением трет-бутил-3-(((1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоата (105 мг, 37%) в виде бледно-красного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (d, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.00 (q, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.47 (t, 3H).

Стадия 2.

К раствору трет-бутил-3-(((1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил)амино)-4-нитробензоата (105 мг, 0,303 ммоль) в MeOH (3 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавляли порошок Fe (59,2 мг, 1,06 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (292 мг, 5,46 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 50 мин. Реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 15$  мл). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-амино-3-(((1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоата (93 мг, 97%) в виде бледно-коричневого твердого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии.

Стадия 3.

К бледно-желтому раствору промежуточного соединения 5 (55 мг, 0,15 ммоль) и DMF (1 мл) добавляли NATU (66,2 мг, 0,174 ммоль). Эту смесь перемешивали при  $30^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Добавляли раствор трет-бутил-4-амино-3-(((1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоата (45,9 мг, 0,145 ммоль) и DIPEA (56,3 мг, 0,436 ммоль) в DMF (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при  $30^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь вливали в воду (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $3 \times 20$  мл), рассолом ( $2 \times 20$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (5% MeOH/DCM) с получением трет-бутил-4-амино-3-(2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-((1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил)ацетамидо)бензоата (60 мг, 61%) в виде бледно-коричневой смолы. ЖХ-МС (ЭРИ+): 699,4 (M+Na).

Стадия 4.

Бледно-коричневый раствор трет-бутил-4-амино-3-(2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-((1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил)ацетамидо)бензоата (60 мг, 0,089 ммоль) в AcOH (2 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления AcOH с получением трет-бутил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (56

мг, 96%) в виде бледно-коричневой смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭРИ+): 681,3 (M+Na).

Стадия 5.

К бледно-коричневому раствору трет-бутил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (56 мг, 0,085 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при КТ (10°C) в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: от 5% MeCN в воде [0,1% TFA] до 95% MeCN в воде [0,1% TFA]; длина волны: 220 нм; скорость потока: 25 мл/мин) с получением соединения примера 10А-02 (37 мг, 48%) в виде бежевого твердого вещества. Из-за растворителя, использованного для очистки, соединение было выделено по всей вероятности в виде трифторацетатной соли. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.10 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.06 (t, 1H), 2.14-2.40 (m, 4H), 1.58 (t, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 603,1 (M+H).

Соединения, перечисленные в табл. 5 ниже, были получены по методикам, аналогичным методикам, описанным выше для синтеза соединений примеров 10А-01 или 10А-02, с использованием соответствующих исходных веществ, которые коммерчески доступны, получены с использованием способов получения, известных специалистам в данной области, или получены способами, аналогичными способам, описанным выше для других промежуточных соединений. Соединения очищали, используя способы, которые известны специалистам в данной области и которые могут включать хроматографию на силикагеле, ЖХВД, или кристаллизацию из реакционной смеси. Конечные соединения выделяли в виде нейтральных соединений или в виде солей присоединения кислоты или основания.

Таблица 5

Пр. №	Название	Данные ЯМР/данные ЖХ-МС
10А-03	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(4,4-диметилпиперидин-2-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1	Колонка: OD-H 4,6 x 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO <sub>2</sub> ; подвижная фаза В: MeOH с 0,2% NH <sub>4</sub> OH; при 80:20 А/В выдержка в течение 10 мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 150 бар; скорость потока: 1,5 мл/мин. Время удерживания = 4,53 мин. ЖХ-МС(ЭРИ+): 593,4 (M+H).
10А-04	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(4,4-диметилпиперидин-2-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2	Колонка: OD-H 4,6 x 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO <sub>2</sub> ; подвижная фаза В: MeOH с 0,2% NH <sub>4</sub> OH; при 80:20 А/В выдержка в течение 10 мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 150 бар; скорость потока: 1,5 мл/мин. Время удерживания = 4,00 мин. ЖХ-МС(ЭРИ+): 593,4 (M+H).

10A-05	2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35-8.28 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.62-7.46 (m, 2H), 7.01-6.89 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.86-2.65 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 3H), 1.92 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 549,3 (M+H).
10A-06	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[[4-(пропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35-8.28 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.62-7.46 (m, 2H), 7.01-6.89 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.86-2.65 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 3H), 1.92 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 549,3 (M+H).
10A-07	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[[4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил]метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.39 (q, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.43 (d, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.29 (m, 4H), 1.57 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 604,3 (M+H).
10A-08	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.93 (d, 2H), 4.75 (dd, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.53 (t, 4H), 2.89-2.74 (m, 1H), 2.70-2.46 (m, 5H). МС(ЭРИ+): 566,1 (M+H).

10A-09	2-{{(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24-8.11 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.99 (d, 2H), 4.73-4.53 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.79 (dd, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.56-2.33 (m, 2H), 1.21 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 572,1 (M+H).
10A-10	2-{{(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.22-8.09 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.35 (m, 3H), 5.04-4.94 (m, 2H), 4.71-4.56 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.57-2.38 (m, 2H), 1.22 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 581,0 (M+H).
10A-11	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(диметиламино)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.80 (brs, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.22 (m, 5H). МС(ЭРИ+): 566,1 (M+H).
10A-12	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.37-2.19 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H). МС(ЭРИ+): 606,0 (M+H).

10A-13	2-{{(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(1,3-оксазол-4-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.07 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.78-5.59 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.17 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.74-3.41 (m, 4H), 1.55 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 591,1 (M+H).
10A-14	2-{{(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(1,3-оксазол-4-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.08 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 6.46 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.80-5.58 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.20 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.66 (m, 3H), 3.50 (s, 2H), 1.54 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 582,1 (M+H).
10A-15	2-{{(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.44-8.28 (m, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71-7.51 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.90 (d, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.24 (m, 1H), 1.47 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 582,1 (M+H).
10A-16	2-{{(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.51-8.40 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.86 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.67-3.36 (m, 4H), 3.24 (s, 1H), 1.49 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 591,1 (M+H).
10A-17	2-{{(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.86 (d, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.25-3.88 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 1.47 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 582,1 (M+H).
10A-18	2-{{(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.38 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.29-7.13 (m, 3H), 6.41 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.90 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.49 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 591,1 (M+H).
10A-19	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метилазетидин-3-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	ЖХ-МС E(4-302) XBridge C18 2,1 x 50 мм, 5 мкм, подвижная фаза: от 1,0% MeCN в воде (0,1% TFA) до 5% MeCN в воде (0,1% TFA) за 0,6 мин, затем от 5% MeCN в воде (0,1% TFA) до 100% MeCN (0,1% TFA) за 3,4 мин, затем назад до 1,0% ACN в воде (0,1% TFA) до 4,3 мин, и выдержка 0,7 мин. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Время удерживания = 2,541 мин. МС(ЭРИ+): 578,2 (M+H).

10A-20	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(4,5-диметил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	Колонка: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05%TFA в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,05%TFA в MeCN (об./об.); градиент: от 95% H <sub>2</sub> O/5% MeCN линейно до 5% H <sub>2</sub> O/95% MeCN за 4,0 мин, выдержка при 5% H <sub>2</sub> O/95% MeCN до 5,0 мин. Скорость потока: 2 мл/мин. Время удерживания = 2,62 мин. МС(ЭРИ+): 604,4 (М+Н).
10A-21	2-{[(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-[(4-этил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц CD <sub>3</sub> OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.03 (d, 2H), 5.38 (m, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.38 (q, 2H), 4.15-3.91 (m, 2H), 3.81-3.50 (m, 3H), 3.45-3.34 (m, 2H), 1.58 (t, 3H), 1.52 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 619,1 (М+Н).
10A-22	2-{[(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-[(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25-8.02 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28-7.11 (m, 3H), 6.21 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 1.17 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 605,3 (М+Н).

10A-23	2-[[{(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-[(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50-7.66 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.66 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.42 (br s, 1H), 2.68-2.80 (m, 2H), 2.46-2.61 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.14 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 596,1 (M+H).
10A-24	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-(1,3-оксазол-5-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35-8.14 (m, 3H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.27 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 568,0 (M+H).
10A-25	2-[[{(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.78 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (d, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.27 (t, 1H), 1.06 (d, 1H). МС(ЭРИ+): 595,6 (M+H).
10A-26	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метоксициклобутил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.33-7.17 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.16-2.96 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.87 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 593,1 (M+H).

10A-27	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.11 (d, 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.86 (d, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.04-1.77 (m, 4H), 1.41 (s, 3H). МС(ЭРИ+): 579,3 (M+H).
10A-27	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(оксетан-3-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.28 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75-7.55 (m, 6H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.87-4.72 (m, 6H), 3.92 (s, 2H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 538,3 (M+H).
10A-28	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.31-7.16 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.43-2.20 (m, 3H). МС(ЭРИ+): 605,2 (M+H).
10A-29	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.95 (br s, 2H), 3.36-3.51 (m, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (br s, 4H). МС(ЭРИ+): 591,0 (M+H).

10A-30	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.40 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.27 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 589,2 (M+H).
10A-31	2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.36 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07-6.92 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.30 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 589,2 (M+H).
10A-32	2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.51 (br s, 2H), 4.32 (q, 2H), 3.61 (d, 2H), 2.82-3.12 (m, 3H), 1.94-2.21 (m, 4H), 1.52 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 587,2 (M+H).
10A-33	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.36 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 3H), 6.38 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.22 (s, 4H). МС(ЭРИ+): 577,1 (M+H).
10A-34	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.39 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.80 (brs, 4H), 3.48 (brs, 4H). МС(ЭРИ+): 568,2 (M+H).
10A-35	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 9.07 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.62-7.47 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.96-5.85 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.43-4.29 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 1.58 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 595,1 (M+H).
10A-36	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.21-8.13 (m, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.41-5.28 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 4H), 2.55 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 590,0 (M+H).
10A-37	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.17 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.80 (d, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.53 (t, 4H). МС(ЭРИ+): 581,1 (M+H).

10A-38	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.75 (d, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.65 (m, 2H), 5.55 (dd, 1H), 5.37 (dd, 1H), 5.17 (dd, 1H), 4.40 (brs, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.48 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 1H), 0.60 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 589,1 (M+H).
10A-39	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-этил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.44 (q, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.25 (m, 4H), 1.49 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 523,2 (M+H).
10A-40	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.48-8.39 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.41-2.18 (m, 4H), 1.76 (d, 6H). МС(ЭРИ+): 536,9 (M+H).
10A-41	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-4-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37 (d, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.03 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.19 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 576,2 (M+H).
10A-42	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.30-7.14 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.25 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 576,2 (M+H).
10A-43	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.27 (m, 5H). МС(ЭРИ+): 567,1 (M+H).
10A-44	2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07-6.92 (m, 3H), 6.75 (dd, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.41-2.20 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 560,1 (M+H).
10A-45	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.44 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.82 (br s, 4H), 3.43 (br s, 4H). МС(ЭРИ+): 577,1 (M+H).

10A-46	1-[(4-трет-бутил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 1.90 (s, 9H). МС(ЭРИ+): 632,3 (М+Н).
10A-47	2-{{(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.75 (br s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.58-7.73 (m, 3H), 7.46 (t, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.09-5.21 (m, 1H), 4.71-4.80 (m, 2H), 4.43-4.52 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.27 (dt, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 2.98 (t, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.57 (br s, 1H), 2.24-2.42 (m, 2H), 1.09 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 571,7 (М+Н).
10A-48	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(2R)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.74 (dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.53 (t, 4H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.69-2.49 (m, 5H). МС(ЭРИ+): 566,1 (М+Н).
10A-49	2-{{(2S)-4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.71 (dd, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 4.84-4.74 (m, 1H), 4.70-4.49 (m, 3H), 4.41-4.30 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.77 (d, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 1.20 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 553,1 (М+Н).
10A-50	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.64 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 539,2 (М+Н).
10A-51	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.92 (q, 2H), 2.29 (m, 4H), 1.32 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 605,1 (М+Н).
10A-52	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.70 (q, 2H), 2.34-2.16 (m, 5H), 1.23 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 605,1 (М+Н).

10A-53	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 5.43 (d, 2H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.12 (d, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.55 (s, 3H). МС(ЭРИ+): 579,1 (M+H).
10A-54	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.50 (dt, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.33 (ddd, 2H), 1.94-1.73 (m, 5H). МС(ЭРИ+): 574,1 (M+H).
10A-55	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.27 (d, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.69-7.55 (m, 4H), 6.91 (dd, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.16-5.05 (m, 1H), 4.80 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.77-2.53 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.71 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 556,1 (M+H).
10A-56	2-[[[(2S)-4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59-7.45 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.22 (dd, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.79 (dd, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.53-2.37 (m, 2H), 1.23 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 582,1 (M+H).
10A-57	2-[[[(2S)-4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-[(2R)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.46 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.07-6.92 (m, 2H), 6.24 (dd, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.27 (q, 1H), 5.09 (dd, 1H), 4.77-4.61 (m, 3H), 4.56 (dt, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.03 (t, 1H), 2.93-2.74 (m, 3H), 2.74-2.55 (m, 2H), 2.44 (t, 1H), 1.35 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 582,1 (M+H).
10A-58	2-[[[(2S)-4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41-8.28 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60-7.39 (m, 2H), 7.05-6.86 (m, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.33 (s, 3H), 4.80 (dd, 1H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.37 (dt, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.56-2.35 (m, 2H), 1.23 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 564,0 (M+H).

10A-59	2-[[2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.45 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.62-7.48 (m, 3H), 6.42 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.55-4.36 (m, 3H), 4.19-3.96 (m, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.43 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 585,1 (M+H).
10A-60	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.48 (td, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 5H). МС(ЭРИ+): 565,4 (M+H).
10A-61	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.44 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.76 (brs, 4H). МС(ЭРИ+): 568,1 (M+H).
10A-62	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.27 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.63-7.49 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.57-4.47 (m, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.19 (s, 4H), 1.54 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 596,1 (M+H).

10A-63	2-[[2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.09 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72-7.41 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.93 (d, 2H), 5.56-5.39 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.49-4.21 (m, 3H), 3.87 (dd, 2H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.61 (t, 3H), 1.37 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 609,2 (M+H).
10A-64	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,2-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.38 (dd, 2H), 8.06 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.11 (m, 1H); 2.27 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 576,1 (M+H).
10A-65	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,2-оксазол-3-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.72 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.42 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.25 (d, 4H). МС(ЭРИ+): 567,1 (M+H).
10A-66	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.11 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.89 (d, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.60 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 594,1 (M+H).

10А-67	2-[[4-(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-[(1-этил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.11 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.28-6.15 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.39 (m, 3H), 4.00 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 1.62 (t, 3H), 1.44 (m, 3H). МС(ЭРИ+): 618,1 (M+H).
10А-68	2-[[4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил]метил]-1-(1,2-оксазол-4-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.66 (brs, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.32-3.04 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.17 (m, 5H). МС(ЭРИ+): 576,2 (M+H).
10А-69	2-[[4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил]метил]-1-[(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.24 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.53 (q, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.54 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 595,3 (M+H).
10А-70	2-[[4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил]метил]-1-(1,2,4-оксадиазол-3-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	ЖХ-МС: Ultimate ХВ-С18, 3 мкм, 3,0 x 50 мм; подвижная фаза А: Н <sub>2</sub> О (0,1% ТФА); подвижная фаза В: MeCN (0,1% ТФА); градиент: от 1% В до 5% В за 1 мин, затем от 5% В до 100% В за 5 мин; выдержка при 100% В в течение 2 мин; назад до 1,0% В за 8,01 мин, выдержка две минуты. Скорость потока: 1,2 мл/мин. Время удерживания = 3,93 мин. МС(ЭРИ+): 577,2 (M+H)

10A-71	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.49 (td, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.03-4.92 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.19-3.00 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.40-2.18 (m, 5H). МС(ЭРИ+): 565,4 (M+H).
10A-72	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.37 (qd, 2H), 4.05 (q, 1H), 3.95 (br s, 2H), 3.79 (q, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.42 (br s, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.91 (br s, 1H), 2.30 (d, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.09 (td, 1H), 1.79 (td, 1H). МС(ЭРИ+): 579,4 (M+H).
10A-73	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.84 (q, 2H), 4.69 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.16-4.28 (m, 1H), 3.86-3.99 (m, 3H), 3.77 (q, 1H), 3.43 (d, 2H), 3.08 (br s, 1H), 2.16-2.35 (m, 5H), 1.87-2.00 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 1H). МС(ЭРИ+): 579,4 (M+H).
10A-74	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.21-8.12 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.30 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.41-5.26 (m, 3H), 5.06 (dd, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.57 (t, 4H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.70 (d, 4H), 2.61-2.49 (m, 1H). МС(ЭРИ+): 567,0 (M+H).
10A-75	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.06 (d, 1H), 8.40-8.17 (m, 2H), 7.79-7.66 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.55 (q, 2H), 4.10-3.81 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.54 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 595,1 (M+H).
10A-76	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-3-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.37-8.13 (m, 2H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.88 (d, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.18 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 581,1 (M+H).
10A-77	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.11 (q, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.06 (dd, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.52 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.69-2.46 (m, 5H). МС(ЭРИ+): 558,1 (M+H).

10A-78	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.34 (d, 1H), 8.00 (dd, 1,4 Гц, 1H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.67-7.52 (m, 3H), 6.86 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.21-3.97 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 3H), 1.89 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 538,3 (M+H).
10A-79	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метилазетидин-2-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.16-7.28 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.77 (d, 2H), 4.27 (t, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.82 (td, 1H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.19 (d, 2H), 2.71-2.85 (m, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.80-2.01 (m, 4H). МС(ЭРИ+): 578,0 (M+H).

Соединения, перечисленные в табл. 6 ниже, были получены по методикам, аналогичным методикам, описанным выше для синтеза соединения примера 10A-01, с использованием соответствующих исходных веществ, которые коммерчески доступны, получены с использованием способов получения, известных специалистам в данной области, или получены способами, аналогичными способам, описанным выше для других промежуточных соединений. Соединения очищали, используя ЖХВД. Из-за растворителя, использованного для очистки, конечные соединения, выделенные методами PF-AB01 и PF-AB10, по всей вероятности представляют собой трифторацетатные соли, а соединения, выделенные методом PF-CD05, по всей вероятности представляют собой аммониевые соли.

Таблица 6

Пр. №	Название	*М.м., найден- ная	Время удержи- вания (мин)	**Метод
11A-01	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	603	2,716	PF-AB01
11A-02	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	620	2,637	PF-CD05
11A-03	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этилпирролидин-3-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	606	2,568	PF-AB10
11A-04	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метилпиперидин-3-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	606	2,549	PF-AB10
11A-05	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)этил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	607	2,962	PF-AB10
11A-06	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-{[3-(пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил}-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	618	3,041	PF-AB10

11A-07	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	620	2,602	PF-AB10
11A-08	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	606	2,559	PF-AB10
11A-09	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(1-метилпирролин-2-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	606	2,369	PF-AB10
11A-10	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метилпиперидин-2-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	606	2,56	PF-AB10
11A-11	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(4-метилморфолин-2-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	622	2,333	PF-AB10
11A-12	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	650	2,552	PF-AB10
11A-13	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил]метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	650	2,572	PF-AB10
11A-14	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	593	2,901	PF-AB10
11A-15	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1H-пиразол-4-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	575	2,37	PF-CD05
11A-16	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(циклобутилметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	563	3,029	PF-AB10
11A-17	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	590	2,926	PF-AB01
11A-18	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2-этоксипропил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	581	2,831	PF-AB10

11A-19	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-{[4-(2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]метил}-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	634	2,368	PF-CD05
11A-20	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)этил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	608	2,382	PF-CD05
11A-21	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	589	3,002	PF-AB01
11A-22	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2-метокси-2-метилпропил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	581	3,003	PF-AB10
11A-23	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1Н-1,2,3-триазол-4-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	576	2,236	PF-CD05
11A-24	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1Н-пиразол-3-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	575	2,409	PF-CD05
11A-25	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(4Н-1,2,4-триазол-3-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	576	2,302	PF-CD05
11A-26	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	565	2,829	PF-AB01
11A-27	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2,2-дифторпропил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	573	2,773	PF-AB10
11A-28	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(1Н-пиразол-1-ил)этил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	589	2,862	PF-AB01
11A-29	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	605	3,069	PF-AB01
11A-30	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)этил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	622	2,779	PF-AB10

11A-31	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	603	2,899	PF-AB10
11A-32	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	603	3,001	PF-AB01
11A-33	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	590	2,986	PF-AB01
11A-34	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	592	2,397	PF-AB10
11A-35	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	590	2,94	PF-AB01
11A-36	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	590	2,84	PF-AB01
11A-37	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1H-имидазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	575	2,354	PF-CD05
11A-38	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(3-метоксипропил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	567	2,703	PF-AB10
11A-39	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-этил-1H-имидазол-2-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	603	2,455	PF-CD05
11A-40	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	593	2,907	PF-AB10
11A-41	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	589	2,695	PF-AB01
11A-42	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	606	2,974	PF-AB01

11A-43	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	589	2,808	PF-AB01
11A-44	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	604	2,801	PF-AB01
11A-45	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-1-метоксипропан-2-ил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	567	2,721	PF-AB10
11A-46	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	567	2,723	PF-AB10
11A-47	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	590	2,481	PF-CD05
11A-48	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	590	2,481	PF-CD05
11A-49	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	593	2,87	PF-AB10
11A-50	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	608	2,775	PF-AB01
11A-51	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	599	2,853	PF-AB10
11A-52	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[1-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	604	2,964	PF-AB01
11A-53	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	604	2,762	PF-AB01
11A-54	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	606	2,599	PF-AB10

11A-55	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	604	2,492	PF-CD05
11A-56	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	636	2,742	PF-AB01
11A-57	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	617	2,934	PF-AB10
11A-58	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	589	2,428	PF-CD05
11A-59	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	590	2,347	PF-CD05
11A-60	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[1-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	604	2,471	PF-CD05
11A-61	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	600	2,583	PF-AB10
11A-62	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-{[3-(метоксиметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	619	2,413	PF-CD05
11A-63	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(4-метилморфолин-2-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	608	2,745	PF-AB01
11A-64	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(5-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	616	2,401	PF-CD05
11A-65	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	607	2,912	PF-AB10
11A-66	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	604	2,305	PF-CD05

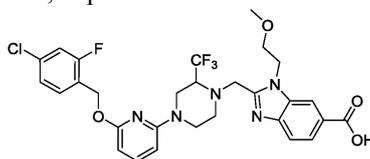
11A-67	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[1-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	604	2,379	PF-CD05
11A-68	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	579	2,924	PF-AB10
11A-69	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,2-оксазол-3-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	576	2,465	PF-CD05
11A-70	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	589	2,378	PF-CD05
11A-71	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	590	2,73	PF-AB01
11A-72	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	590	2,381	PF-CD05
11A-73	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	591	2,811	PF-AB10
11A-74	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-(метоксиметил)циклобутил)метил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	607	2,757	PF-AB10

\*М.м., найденная: МС(ЭРИ+): как (М+Н).

\*\*ЖХВД, метод очистки PF-AB01: подвижная фаза А: 0,0375% TFA в H<sub>2</sub>O. Подвижная фаза В: 0,01875% TFA в MeCN. Начальные условия: В: 1%, А: 99%. Градиент: от В: 1%, А: 99% до В: 5%, А: 95% от t=0,00 мин до 0,60 мин, затем до В: 100% от t=0,60 мин до 4,00 мин, затем до В: 1%, А: 99% от t=4,00 мин до 4,30 мин, выдержка до t=4,70 мин. Скорость потока=0,8 мл/мин, впрыскиваемый объем 2 мкл.

\*\*ЖХВД, метод очистки PF-AB10: подвижная фаза А: 0,0375% TFA в H<sub>2</sub>O. Подвижная фаза В: 0,01875% TFA в MeCN. Начальные условия: В: 10%, А: 90%. Градиент: В: 10%, А: 90% от t=0,00 мин до 0,50 мин, затем до В: 100% от t=0,60 мин до 4,00 мин, затем до В: 10%, А: 90% от t=4,00 мин до 4,30 мин, выдержка до t=4,70 мин. Скорость потока=0,8 мл/мин, впрыскиваемый объем 2 мкл.

\*\*ЖХВД, метод очистки PF-CD05: подвижная фаза А: 0,05% NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O. Подвижная фаза В: 100% MeCN. Начальные условия: В: 5%, А: 95%. Градиент: от В: 5%, А: 95% до В: 100% от t=0,50 мин до 3,40 мин, выдержка до t=4,20 мин, затем до В: 5%, А: 95% от t=4,21 мин до 4,70 мин, выдержка до t=4,70 мин. Скорость потока=0,8 мл/мин, впрыскиваемый объем 2 мкл.



Пример 12А-01. 2-((4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1.

Пример 12А-02. 2-((4-(6-((4-Хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2.

Стадия 1.

К раствору 4-хлор-2-фторбензилового спирта (15,0 г, 93,4 ммоль) в DMF (250 мл) добавляли NaNH (4,48 г, 112 ммоль, 60%-ная суспензия) при 0°C. После перемешивания при 15°C в течение 40 мин добавляли 2,6-дихлорпиридин (16,6 г, 112 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Смесь вливали в воду (1 л) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (500 мл), рассолом (500 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (PE) с получением 2-хлор-6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридина (19,2 г, 75%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.40 (s, 2H).

Стадия 2.

К раствору трет-бутил-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,393 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли промежуточное соединение 19 (111 мг, 0,393 ммоль), йодид тетрабутиламмония (145 мг, 0,39 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (152 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной TLC (33% EtOAc/PE) с получением метил-2-((4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (100 мг, 51%) в виде желтого масла. МС(ЭРИ+): 501,1 (M+H).

Стадия 3.

К раствору метил-2-((4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (100 мг, 0,2 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли HCl-EtOAc (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (10 мл), промывали насыщенным водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-1-(2-метоксиэтил)-2-((2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (42 мг, 53%) в виде желтого масла. МС(ЭРИ+): 401,0 (M+H).

Стадия 4.

К раствору метил-1-(2-метоксиэтил)-2-((2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (90 мг, 0,22 ммоль) в PhCH<sub>3</sub> (2 мл) добавляли 2-хлор-6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин (61,2 мг, 0,225 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20,6 мг, 0,1 ммоль), BINAP (28 мг, 0,045 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (220 мг, 0,674 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали препаративной TLC (33% EtOAc/PE) с получением рацемического продукта в виде желтого масла. Рацемическую смесь отделяли препаративной хиральной SFC (колонка: Whelk-01 250×30 мм×10 мкм; подвижная фаза: 45% изопропанола (1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>; скорость потока: 50 мл/мин) с получением разделенных энантиомеров метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата:

энантиомер 1: (28 мг, 20%); время удерживания (15,98 мин);

энантиомер 2: (33 мг, 23%); время удерживания (20,92 мин).

Стадия 5.

К раствору энантиомера 1 со стадии 4 (28 мг, 0,044 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 2 М NaOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали 0°C и подкисляли 1 М HCl до pH примерно 4. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: от 55% MeOH в воде [0,1% TFA] до 75% MeOH в воде [0,1% TFA]; градиент за 10 мин; длина волны: 220 нм; скорость потока: 25 мл/мин) с получением соединения примера 12А-01 (12,2 мг, 37%) в виде твердого вещества. Из-за растворителя, использованного для очистки, соединение было выделено по всей вероятности в виде трифторацетатной соли. Аналитические данные ЖХ-МС: Xtimate C18 5×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: от 1% MeCN в воде (0,1% TFA) до 5% MeCN в воде (0,1% TFA) за 1 мин, затем от 5% MeCN в воде (0,1% TFA) до 100% MeCN (0,1% TFA) за 5 мин; выдержка при 100% MeCN (0,1% TFA) в течение 2 мин; назад до 1,0% MeCN в воде (0,1% TFA) за 8,01 мин и выдержка 2 мин. Скорость потока: 1,2 мл/мин. Время удерживания 4,465 мин, МС(ЭРИ+): 622,2 (M+H).

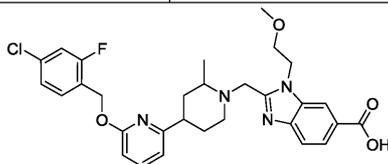
Соединение примера 12А-02 получали аналогичным способом из энантиомера 2 со стадии 4 (33 мг, 0,052 ммоль) и очищали с использованием таким же методом препаративной ЖХВД с получением соединения примера 12А-02 (9,8 мг, 28%) в виде твердого вещества. Из-за растворителя, использованного для очистки, соединение было выделено по всей вероятности в виде трифторацетатной соли. Аналитические данные ЖХ-МС: время удерживания 4,469 мин, МС(ЭРИ+): 622,2 (M+H).

Соединения, перечисленные в табл. 7 ниже, были получены по методикам, аналогичным методикам, описанным выше для синтеза соединений примеров 12А-01 и 12А-02, с использованием соответствующих исходных веществ, которые коммерчески доступны, получены с использованием способов получения, известных специалистам в данной области, или получены способами, аналогичными способам, описанным выше для других промежуточных соединений. Соединения очищали, используя способы, которые известны специалистам в данной области и которые могут включать хроматографию на силикагеле, ЖХВД, или кристаллизацию из реакционной смеси. Конечные соединения выделяли в виде нейтральных соединений или в виде солей присоединения кислоты или основания.

Таблица 7

Пр. №	Название	Данные ЯМР/данные ЖХ-МС
12А-03	2-[(7-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-4,7-дiazаспиро[2.5]окт-4-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.48 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.60 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.71-3.42 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 0.87 (d, 2H), 0.67 (t, 2H). МС(ЭРИ+): 580,0 (M+H).
12А-04	2-[[2S]-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-циклопропилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.38 (d, 2H), 5.29 (d, 1H), 4.64-4.80 (m, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.54 (d, 1H), 3.36-3.49 (m, 2H), 3.08 (t, 1H), 2.61 (br s, 1H), 0.98-1.10 (m, 1H), 0.73-0.89 (m, 2H), 0.57-0.72 (m, 1H), 0.37-0.50 (m, 1H). МС(ЭРИ+): 594,0 (M+H).
12А-05	2-[[2S]-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.44 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.46-5.35 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (d, 2H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.09 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 596,3 (M+H).

12A-06	2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 3.87-3.62 (m, 6H), 1.41 (s, 6H). МС(ЭРИ+): 582,3 (M+H).
12A-07	2-[(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-этилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.56-4.74 (m, 3H), 4.07 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.49-3.73 (m, 3H), 3.37 (br s, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.71-1.84 (m, 1H), 1.08 (t, 3H). МС(ЭРИ+): 582,1 (M+H).
12A-08	2-[(2S)-4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.62-7.51 (m, 3H), 6.42 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.68 (q, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 1.40 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 541,0 (M+H).
12A-09	2-[(2R)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.13-7.25 (m, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.02 (d, 2H), 4.66-4.81 (m, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.69-3.92 (m, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.09-3.26 (m, 2H), 1.32 (t, 2H). МС(ЭРИ+): 584,2 (M+H).
12A-10	2-[(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	Колонка: AD-H 4,6 x 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO <sub>2</sub> ; подвижная фаза В: метанол с 0,2% NH <sub>4</sub> OH; при 60:40 А/В выдержка в течение 5 мин. Температура колонки: 40°C. Обратное давление: 120 бар. Скорость потока: 1,5 мл/мин. Время удерживания: 3,035. МС(ЭРИ+): 568,3 (M+H).
12A-11	2-[(2R)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота	Колонка: AD-H 4,6 x 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO <sub>2</sub> ; подвижная фаза В: метанол с 0,2% NH <sub>4</sub> OH; при 60:40 А/В выдержка в течение 5 мин. Температура колонки: 40°C. Обратное давление: 120 бар. Скорость потока: 1,5 мл/мин. Время удерживания: 3,035. МС(ЭРИ+): 568,3 (M+H).



Примеры 13A-01 и 13A-02.

транс-2-[(4-{6-[(4-Хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантимеры 1 и 2.

Примеры 13A-03 и 13A-04.

цис-1-[(4-{6-[(4-Хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантимеры 1 и 2.

## Стадия 1.

Смесь 2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-6-(2-метилпиперидин-4-ил)пиридина (350 мг, 0,86 ммоль) [полученного в виде смеси стереоизомеров способом, аналогичным способу, использованному для промежуточного соединения 3], промежуточного соединения 19 (220 мг, 0,78 ммоль) и  $K_2CO_3$  (540 мг, 3,9 ммоль) в MeCN (6 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя EtOAc/PE (1:1), с получением метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (250 мг, 55%, желтое масло) в виде смеси четырех стереоизомеров. Эту смесь стереоизомеров разделяли методом SFC на хиральной колонке с использованием условия 1, приведенного ниже, с получением чистых пиков 1, 3 и 4 наряду с пиком 2, который не был чистым. Пик 2 повторно очищали методом SFC с использованием условия 2. Времена удерживания указаны со ссылкой на условие 1 SFC. Относительная стереохимия присвоена по результатам 2D ЯМР. Абсолютная конфигурация каждого изомера не присваивалась.

Пик 1 (время удерживания 5,6 мин): транс-метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, энантиомер 1.

Пик 2 (время удерживания 5,8 мин): транс-метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, энантиомер 2.

Пик 3 (время удерживания 6,4 мин): цис-метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, энантиомер 1.

Пик 4 (время удерживания 6,9 мин): цис-метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, энантиомер 2.

Условие 1 SFC: колонка: AD (250×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза:  $CO_2$  с 35% EtOH (0,1%  $NH_4OH$ ); скорость потока: 70 мл/мин; длина волны: 220 нм.

Условие 2 SFC: колонка: AD (250×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза:  $CO_2$  с 40% iPrOH (0,1%  $NH_4OH$ ); скорость потока: 60 мл/мин; длина волны: 220 нм.

## Стадия 2.

Метилловые эфиры со стадии 1 превращали в свободные кислоты путем обработки NaOH в MeOH, как описано ранее, с получением четырех указанных в заголовке соединений.

Соединение примера 13A-01 (из транс-метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, энантиомера 1):  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.32 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.17-7.31 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.37-5.50 (m, 2H), 4.75-4.86 (m, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.19 (br s, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.66 (d, 1H), 2.49 (ddd, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.10 (dt, 1H), 1.62 (d, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 567,1 (M+H).

Соединение примера 13A-02 (из транс-метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, энантиомера 2):  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.31 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.47-5.38 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.80-3.59 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.61 (d, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 567,1 (M+H).

Соединение примера 13A-03 (из цис-метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, энантиомера 1):  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.34 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.01-3.82 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.35-2.05 (m, 4H), 1.57 (d, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 567,1 (M+H).

Соединение примера 13A-04 (из цис-метил-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, энантиомера 2):  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.34 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.64 (t, 2H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.31-2.05 (m, 4H), 1.57 (d, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ+): 567,1 (M+H).

Метилловые эфиры соединений, перечисленных в табл. 8 ниже, были получены по методикам, аналогичным методикам, описанным для синтеза соединения примера 10A-01, с использованием рацемического 2-аминометилтетрагидрофурана или 3-аминометилтетрагидрофурана и других соответствующих исходных веществ, которые коммерчески доступны, получены с использованием способов получения, известных специалистам в данной области, или получены способами, аналогичными способом, описанным выше для других промежуточных соединений. THF-стереоизомеры разделяли методом SFC с получением сложноэфирных промежуточных соединений в виде единственных стереоизомеров. Метилловые эфиры затем гидролизовали, как описано в Примере 10A-01, с получением соединений, перечисленных в табл. 8. Времена удерживания и хроматографические методы для промежуточных метилловых эфиров указаны в таблице. Стереохимия THF-стереоцентра в каждом соединении не присваивалась.

Таблица 8

Пр. №	Название	*Метод	*Время удерживания (мин)	Данные ЯМР/данные ЖХ-МС
14А-01	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]-пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1	А	0,65	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.87-4.78 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 5H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.69 (m, 1H). МС(ЭРИ+): 552,1 (M+H).
14А-02	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]-пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2	А	1,4	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.34 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.61 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.82 (d, 2H), 4.68 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 3.83-3.97 (m, 3H), 3.70-3.81 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.98-3.11 (m, 1H), 2.13-2.28 (m, 5H), 1.87-2.00 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 1H). МС(ЭРИ+): 552,1 (M+H).
14А-03	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1	В	8,1	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.31-4.17 (m, 1H), 3.93 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.06 (d, 1H), 2.32-2.09 (m, 5H), 1.94 (m, 2H), 1.69 (m, 1H). МС(ЭРИ+): 570,2 (M+H).

14A-04	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2	B	11,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.86-4.77 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 5H), 1.94 (m, 2H), 1.69 (m, 1H). MS(ЭРИ+): 570,2 (M+H).
14A-05	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидрофуран-3-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1	C	25,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.43-4.29 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.09-2.83 (m, 2H), 2.19 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.78 (m, 1H). MS(ЭРИ+): 570,1 (M+H).
14A-06	2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидрофуран-3-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2	C	29,2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.46-4.28 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.30-2.06 (m, 5H), 1.80 (m, 1H). MS(ЭРИ+): 570,2 (M+H).
14A-07	2-[[2S]-4-{6-[(4-цианобензил)окси]-пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, диастереомер 1	D	8,7	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.55 (dd, 3H), 6.40 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.72 (dd, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.39 (d, 3H). MS(ЭРИ+): 567,1 (M+H).

14A-08	2-{{(2S)-4-{6-[(4-цианобензил)окси]-пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, диастереомер 2	D	14,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.06-8.12 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.53 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.67 (dd, 1H), 4.43-4.55 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 1H), 3.94-4.12 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.73 (q, 1H), 3.43 (br s, 3H), 3.12 (br s, 1H), 2.22 (dq, 1H), 1.88-2.00 (m, 2H), 1.69 (dq, 1H), 1.39 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 567,1 (M+H).
14A-09	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидрофуран-3-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1	E	5,25	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.45-4.31 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.35-2.16 (m, 4H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). МС(ЭРИ+): 570,2 (M+H).
14A-10	2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(тетрагидрофуран-3-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2	E	6,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.06 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.34-2.16 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). МС(ЭРИ+): 570,2 (M+H)
14A-11	2-{{(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, диастереомер 1	F	6,8	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.63-4.43 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.43 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 585,1 (M+H)

14A-12	2-[[[(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-пиридин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(тетрагидрофуран-2-илметил)-1Н-бензимидазол-6-карбоновая кислота, диастереомер 2	F	8,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.60-7.42 (m, 3H), 6.35 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.77 (dd, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.01-3.82 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.18-2.99 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.31 (d, 3H). МС(ЭРИ+): 585,1 (M+H)
--------	---	---	-----	---

\*Методы разделения и времена удерживания для метиловых эфиров соединений.

Метод А: препаративный метод: колонка: AD (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub> с 50% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH); скорость потока: 80 мл/мин; длина волны: 220 нм. Аналитический метод: колонка: AD (50×4,6 мм, 3 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub> с 40% EtOH (0,05% NH<sub>4</sub>Et<sub>2</sub>); скорость потока: 4 мл/мин; длина волны: 220 нм.

Метод В: колонка: AD (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub> с 40% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH); скорость потока: 80 мл/мин; длина волны: 220 нм.

Метод С: колонка: IC (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub> с 50% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH); скорость потока: 80 мл/мин; длина волны: 220 нм.

Метод D: колонка: AD (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub> с 50% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH); скорость потока: 80 мл/мин; длина волны: 220 нм.

Метод E: колонка: OD (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub> с 45% EtOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH); скорость потока: 70 мл/мин; длина волны: 220 нм.

Метод F: колонка: OJ (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub> с 30% EtOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH); скорость потока: 80 мл/мин; длина волны: 220 нм.

CHO GLP-1R Clone H6. Анализ 1.

GLP-1R-опосредованную агонистическую активность определяли функциональным анализом на клетках с использованием набора для определения cAMP (cAMP HI Range Assay Kit; CisBio номер по каталогу 62AM6PEJ) методом HTRF (гомогенная флуоресценция с разрешением во времени), который позволяет измерять уровни cAMP в клетке. Этот метод представляет собой конкурентный иммуноанализ между нативным cAMP, продуцируемым клетками, и экзогенным cAMP, меченным красителем d2. Связывание индикатора визуализируется криптит-меченым моноклональным анти-cAMP антителом. Специфический сигнал (т.е. перенос энергии) обратно пропорционален концентрации cAMP в стандарте или в экспериментальном образце.

Последовательность, кодирующую GLP-1R человека (NCBI референсная последовательность NP\_002053.3, включая встречающийся в природе вариант Gly168Ser), субклонировали в pcDNA3 (Invitrogen), и выделяли клеточную линию, стабильно экспрессирующую рецептор (обозначена Clone H6). Сатурационные анализы связывания (фильтрационная методика анализа) с использованием <sup>125</sup>I-GLP-1<sub>7-36</sub> (Perkin Elmer) показали, что плазматические мембраны, выделенные из этой клеточной линии, экспрессируют GLP-1R с высокой плотностью (K<sub>d</sub>: 0,4 нМ, V<sub>max</sub>: 1900 фмоль/мг белка).

Клетки извлекали из криоконсервации, ресуспендировали в 40 мл забуференного фосфатами физиологического раствора Дульбекко (DPBS - Lonza Cat # 17-512Q) и центрифугировали при 800×g в течение 5 мин при 22°C. Клеточный дебрис затем ресуспендировали в 10 мл ростовой среды [DMEM/F12 Смесь 1:1 с HEPES, L-Gln, 500 мл (DMEM/F12 Lonza номер по каталогу 12-719F), 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Gibco номер по каталогу 16140-071), 5 мл 100X Pen-Strep (Gibco номер по каталогу 15140-122), 5 мл 100X L-глутамин (Gibco номер по каталогу 25030-081) и 500 мкг/мл генетицина (G418) (Invitrogen номер по каталогу 10131035)]. 1 мл образца клеточной суспензии в ростовой среде считывали на Becton Dickinson ViCell для определения жизнеспособности клеток и подсчета клеток на мл. Остальную клеточную суспензию затем разводили ростовой средой до получения 2000 живых клеток на лунку с использованием дозатора реагентов Matrix Combi Multidrop, и клетки дозировали в белый 384-луночный, обработанный культурой ткани планшет для анализа (Corning 3570). Планшет для анализа затем инкубировали в течение 48 ч при 37°C во влажной среде с 5% диоксида углерода.

Варьирующие концентрации каждого соединения, предназначенного для тестирования (в DMSO), разводили в буфере для анализа (HBSS с кальцием/магнием (Lonza/BioWhittaker номер по каталогу 10-527F)/0,1% BSA (Sigma Aldrich номер по каталогу A7409-1L)/20 мМ HEPES (Lonza/BioWhittaker номер по каталогу 17-737E), содержащем 100 мкМ 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX; Sigma номер по каталогу 15879). Конечная концентрация DMSO составляет 1%.

Через 48 ч ростовую среду удаляли из лунок планшета, и клетки обрабатывали 20 мкл последовательно разведенного соединения в буфере для анализа в течение 30 мин при 37°C во влажной среде с 5% диоксида углерода. После инкубирования в течение 30 мин 10 мкл меченного d2 cAMP и 10 мкл анти-cAMP антитела (оба разведенные 1:20 в буфере для лизиса клеток, как описано производителем в протоколе анализа) добавляли в каждую лунку планшета для анализа. Планшеты затем инкубировали при комнатной температуре, и через 60 мин изменения сигнала HTRF считывали на многоканальном планшет-ридере Envision 2104, используя длину волны возбуждения 330 нм и длины волны эмиссии 615 и 665 нм. Первичные данные преобразовывали в нМ cAMP путем интерполяции из стандартной кривой cAMP (как описано производителем в протоколе анализа) и определяли эффект в процентах относительно насыщающей концентрации полного агониста GLP-1<sub>7-36</sub> (1 мкМ), содержащегося в каждом планшете. Определения EC<sub>50</sub> были сделаны из кривых доза агониста-ответ, проанализированных программой выравнивания кривых с использованием 4-параметрического логарифмического уравнения доза-ответ.

#### CHO GLP-1R Clone C6. Анализ 2.

GLP-1R-опосредованную агонистическую активность определяли функциональным анализом на клетках с использованием набора для определения cAMP (cAMP HI Range Анализ Kit; CisBio номер по каталогу 62AM6PEJ) методом HTRF (гомогенная флуоресценция с разрешением во времени), который позволяет измерять уровни cAMP в клетке. Этот метод представляет собой конкурентный иммуноанализ между нативным cAMP, продуцируемым клетками, и экзогенным cAMP, меченным красителем d2. Связывание индикатора визуализируется криптан-меченым моноклональным анти-cAMP антителом. Специфический сигнал (т.е. перенос энергии) обратно пропорционален концентрации cAMP в стандарте или в экспериментальном образце.

Последовательность, кодирующую GLP-1R человека (NCBI референсная последовательность NP\_002053.3, включая встречающийся в природе вариант Leu260Phe), субклонировали в pcDNA5-FRT-TO, и клональную клеточную линию CHO, стабильно экспрессирующую рецептор с низкой плотностью выделяли с использованием системы Flp-In™ T-Rex™, как описано производителем (ThermoFisher). Сатурационные анализы связывания (филтративная методика анализа) с использованием <sup>125</sup>I-GLP-1 (Perkin Elmer) показали, что плазматические мембраны, выделенные из этой клеточной линии (обозначена как Clone C6), экспрессируют GLP-1R с низкой плотностью (K<sub>d</sub>: 0,3 нМ, B<sub>max</sub>: 240 фмоль/мг белка) по сравнению с клеточной линией Clone H6.

Клетки извлекали из криоконсервации, ресуспендировали в 40 мл забуференного фосфатами физиологического раствора Дульбекко (DPBS - Lonza Cat # 17-512Q) и центрифугировали при 800×g в течение 5 мин при 22°C. DPBS аспирировали, и клеточный дебрис ресуспендировали в 10 мл полной ростовой среды (DMEM:F12 смесь 1:1 с HEPES, L-Gln, 500 мл (DMEM/F12 Lonza номер по каталогу 12-719F), 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Gibco Cat # 16140-071), 5 мл 100X Pen-Strep (Gibco номер по каталогу 15140-122), 5 мл 100X L-глутамин (Gibco номер по каталогу 25030-081), 700 мкг/мл гигромицина (Invitrogen номер по каталогу 10687010) и 15 мкг/мл бластицидина (Gibco номер по каталогу R21001). 1 мл образца клеточной суспензии в ростовой среде считывали на Becton Dickinson ViCell для определения жизнеспособности клеток и подсчета клеток на мл. Остальную клеточную суспензию затем разводили ростовой средой до получения 1600 живых клеток на лунку с использованием дозатора реагентов Matrix Combi Multidrop, и клетки дозировали в белый 384-луночный обработанный культурой ткани планшет для анализа (Corning 3570). Планшет для анализа затем инкубировали в течение 48 ч при 37°C во влажной среде (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>).

Варьирующие концентрации каждого соединения, предназначенного для тестирования (в DMSO), разводили в буфере для анализа (HBSS с кальцием/магнием (Lonza/BioWhittaker номер по каталогу 10-527F)/0,1% BSA (Sigma Aldrich номер по каталогу A7409-1L)/20 мМ HEPES (Lonza/BioWhittaker номер по каталогу 17-737E), содержащем 100 мкМ 3-изобутил-1-метилксантина (IBMAX; Sigma номер по каталогу I5879). Конечная концентрация DMSO составляет 1%.

Через 48 ч ростовую среду удаляли из лунок планшета, и клетки обрабатывали 20 мкл последовательно разведенного соединения в буфере для анализа в течение 30 мин при 37°C во влажной среде (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>). После инкубирования в течение 30 мин 10 мкл меченного d2 cAMP и 10 мкл анти-cAMP антитела (оба разведенные 1:20 в буфере для лизиса клеток, как описано производителем в протоколе анализа) добавляли в каждую лунку планшета для анализа. Планшеты затем инкубировали при комнатной температуре, и через 60 мин изменения сигнала HTRF считывали на многоканальном планшет-ридере Envision 2104, используя длину волны возбуждения 330 нм и длины волны эмиссии 615 и 665 нм. Первичные данные преобразовывали в нМ cAMP путем интерполяции из стандартной кривой cAMP (как описано производителем в протоколе анализа) и определяли эффект в процентах относительно насыщающей концентрации полного агониста GLP-1<sub>7-36</sub> (1 мкМ), содержащегося в каждом планшете. Определения EC<sub>50</sub> были сделаны из кривых доза агониста-ответ, проанализированных программой выравнивания кривых с использованием 4-параметрического логарифмического уравнения доза-ответ.

В табл. 9 представлены данные анализов с точностью до двух (2) значащих цифр в виде геометрического среднего (EC<sub>50</sub>) и арифметического среднего (Emax) в расчете на указанное количество повторов

(количество). Пустая клетка означает, что для данного примера данные отсутствуют или Emax не вычисляли.

Таблица 9

Номер Примера	Анализ 1 EC <sub>50</sub> (нМ)	Анализ 1 Emax (%)	Анализ 1 Количество	Анализ 2 EC <sub>50</sub> (нМ)	Анализ 2 Emax (%)	Анализ 2 Количество
1A-01	81	77	5	910	94	4
1A-02	16	85	6	320	88	11
1A-03	4,3	83	3	92	83	3
1A-04	21	79	3	350	82	3
1A-05	42	75	3	530	67	3
1A-06	29	84	3	350	70	3
1A-07	3,9	82	4	45	82	5
1A-08	7,1	81	3	120	85	3
1A-09	0,95	92	1	17	120	3
1A-10	930	86	3	9000	100	3
1A-11	19	76	3	530	97	3
1A-12	750	76	3			
1A-13	210	66	3			
1A-14	47	71	3	1600	81	3
1A-15	>20000		1			
1A-16	1,5	86	3	14	82	3
1A-17	2,4	87	3	45	95	3
1A-18	6,4	90	4	110	94	3
1A-19	0,28	84	5	3,2	84	4
1A-20	44	81	3	880	90	3
1A-21	4,9	77	7	75	83	3
1A-22	36	78	3	400	86	3
1A-23	50	83	3	1000	98	3
1A-24	>11000	84	3			
1A-25	45	65	3	1000	84	3
1A-26	70	80	3	1800	85	3
1A-27	190	91	3	1400	47	3
1A-28	300	92	3	7700	100	3
1A-29	260	88	3	5600	86	3
1A-30	150	86	3	4100	110	3
2A-01	90	76	55	1800	89	43
2A-02	7,9	95	5	110	89	7
2A-03	150	74	3	1200	44	5
2A-04	36	84	6	150	92	3
2A-05	6	73	3	150	84	3
2A-06	9	82	3	170	85	3
2A-07	140	72	3	1600	46	3
2A-08	5,8	72	3	94	76	4
2A-09	120	76	4	2200	83	3
2A-10	43	82	3	680	110	4

## 037318

2A-11	210	79	3			
2A-12	340	74	3			
2A-13	770	78	3	>15000	100	3
2A-14	110	71	3	3000	92	3
2A-15	22	87	3	280	91	3
2A-16	370	75	3			
2A-17	24	76	5	1200	94	8
2A-18	6	80	3	78	88	3
2A-19	7,9	80	5	150	100	3
2A-20	0,96	80	5	14	95	2
2A-21	8,5	88	3	220	110	3
2A-22	14	72	4	190	83	3
2A-23	0,5	73	3	22	96	6
3A-01	0,94	83	15	12	98	21
4A-01	1,1	79	5	13	100	18
5A-01	0,34	78	6	7,4	94	6
6A-01	0,76	88	9	8,8	100	15
7A-01	3,2	84	7	55	86	11
8A-01	100	99	3	1100	90	3
8A-02	150	80	3			
8A-03	18	84	3	350	77	3
8A-04	120	79	3	1700	88	3
9A-01	1200	78	3			
9A-02	79	81	3	4000	75	3
9A-03	200	79	3			
9A-04	2900	89	3			
9A-05	2700	85	3			
9A-06	870	82	3			
9A-07	170	78	8	2100	71	3

037318

9A-08	2400	87	3			
9A-09	880	59	3			
9A-10	4500	48	4			
9A-11	1600	83	3			
9A-12	>17000	100	3			
9A-13	170	68	3			
9A-14	1800	93	3			
9A-15	180	78	8	3500	90	3
10A-01	3,2	77	3	43	84	3
10A-02	0,34	89	5	2,2	97	5
10A-03	1700	82	3			
10A-04	49	71	3	2100	90	3
10A-05	2,4	71	4	38	83	3
10A-06	68	77	3	1700	110	3
10A-07	2,8	82	3	68	81	3
10A-08	0,55	77	4	9,2	94	6
10A-09	0,99	95	4	10	120	7
10A-10	0,3	84	4	4,1	100	2
10A-11	75	69	3			
10A-12	110	68	3	4400	110	3
10A-13	4,1	67	3	170	75	3
10A-14	8,1	74	3	220	93	4
10A-15	1,3	72	4	27	87	3
10A-16	1,7	67	3	45	83	3
10A-17	1,8	77	3	59	85	3
10A-18	1,6	78	7	33	78	3
10A-19	>19000	100	3			
10A-20	>15000	98	3	>20000		1
10A-21	18	88	3	400	100	3

## 037318

10A-22	5,7	67	3	100	79	3
10A-23	38	76	3	760	91	3
10A-24	5,7	78	3	130	94	3
10A-25	1,7	82	3	41	99	3
10A-26	7	59	3	190	80	3
10A-27	13	75	3	250	80	3
10A-27	50	81	3	870	83	3
10A-28	190	71	3			
10A-29	390	82	3			
10A-30	550	71	3			
10A-31	3,4	73	3	59	89	3
10A-32	0,47	77	5	5	94	6
10A-33	1,5	73	3	24	91	3
10A-34	1,5	80	7	29	95	5
10A-35	0,3	93	5	3,8	93	6
10A-36	0,33	82	3	13	110	7
10A-37	3,4	86	6	23	110	7
10A-38	130	72	3			
10A-39	170	69	3			
10A-40	1200	53	3			
10A-41	12	75	4	140	82	3
10A-42	2,7	73	4	29	74	5
10A-43	4	64	3	48	79	3
10A-44	6	73	3	99	81	3
10A-45	1	76	3	19	75	3
10A-46	1700	80	3			
10A-47	0,3	80	3	4,4	95	6
10A-48	8,6	64	3	140	76	3
10A-49	0,56	73	6	9,6	84	3

## 037318

10A-50	290	64	3			
10A-51	390	72	3			
10A-52	1300	79	3			
10A-53	3,2	68	3	39	88	3
10A-54	0,71	81	5	11	100	6
10A-55	1,2	84	5	24	98	5
10A-56	0,5	78	3	16	86	5
10A-57	9,4	69	3	160	71	3
10A-58	0,52	70	4	8,5	78	4
10A-59	4,7	71	3	84	83	4
10A-60	31	81	3	460	66	3
10A-61	1,5	74	6	35	89	3
10A-62	2,9	96	4	28	97	3
10A-63	0,58	86	3	11	110	5
10A-64	2	82	3	32	79	3
10A-65	1,6	84	6	35	78	3
10A-66	0,39	84	4	3,4	100	4
10A-67	0,59	83	5	6,8	93	5
10A-68	140	76	4			
10A-69	2	84	3	20	87	3
10A-70	5	65	1	72	87	1
10A-71	190	62	3	5800	85	4
10A-72	3,4	79	4	53	68	5
10A-73	8,6	78	5	88	82	5
10A-74	0,9	94	3	9,7	100	3
10A-75	0,95	95	4	13	91	5
10A-76	2,9	79	4	51	95	3
10A-77	0,96	100	2	10	120	3
10A-78	1,6	83	6	28	88	4

037318

10A-79	33	80	3	670	110	3
11A-01	>10000	85	3			
11A-02	>15000	100	3			
11A-03	>16000	100	3			
11A-04	>19000	100	3			
11A-05	>20000		1			
11A-06	>20000		1			
11A-07	>20000		1			
11A-08	>20000		1			
11A-09	>20000		1			
11A-10	>20000		1			
11A-11	>20000		1			
11A-12	>20000		1			
11A-13	>20000		1			
11A-14	8,1	64	3	230	77	3
11A-15	9,4	69	3	94	92	3
11A-16	11	71	4	410	75	3
11A-17	11	65	2	380	96	3
11A-18	14	80	3	270	92	1
11A-19	15	83	3	230	110	3
11A-20	15	83	4	270	88	3
11A-21	18	82	4	270	83	3
11A-22	21	82	6	200	81	3
11A-23	25	78	3	330	96	3
11A-24	28	80	3	450	89	3
11A-25	30	77	3	360	89	3
11A-26	36	73	3	1100	79	3
11A-27	44	72	3	490	98	2
11A-28	54	77	3	1200	82	3

037318

11A-29	55	71	3	1700	99	3
11A-30	56	81	8	590	85	4
11A-31	72	76	3	1500	81	3
11A-32	87	83	3	3100	110	3
11A-33	96	86	6	1400	94	4
11A-34	110	70	5	3500	95	3
11A-35	110	74	6	2700	96	4
11A-36	110	79	6	2200	89	4
11A-37	120	93	3	1300	96	3
11A-38	120	80	6	1500	92	4
11A-39	130	80	3			
11A-40	170	77	3			
11A-41	190	74	5			
11A-42	190	86	3			
11A-43	190	80	5	3600	93	3
11A-44	210	77	3			
11A-45	290	74	3			
11A-46	300	66	3			
11A-47	320	79	3			
11A-48	350	71	3			
11A-49	380	68	3			
11A-50	380	75	3			
11A-51	390	69	2			
11A-52	440	86	3			
11A-53	450	71	3	5600	76	3
11A-54	500	69	3			
11A-55	520	80	3			
11A-56	1100	47	4			
11A-57	1100	65	1			

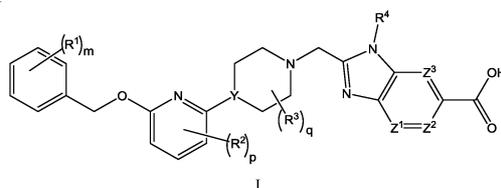
## 037318

11A-58	1100	81	3			
11A-59	1400	97	3			
11A-60	1600	80	3			
11A-61	1900	79	3			
11A-62	2200	87	4			
11A-63	2500	71	3			
11A-64	2900	88	3			
11A-65	3100	51	3			
11A-66	4000	91	3			
11A-67	9300	100	3			
11A-68	63	78	3	2000	82	3
11A-69	5,3	76	3	21	84	3
11A-70	0,7	86	4	10	89	6
11A-71	30	73	4	570	93	8
11A-72	5	82	4	41	77	4
11A-73	150	68	3	5300	80	4
11A-74	560	72	3			
12A-01	>20000		1			
12A-02	36	71	3	1600	82	3
12A-03	600	70	3			
12A-04	250	64	4			
12A-05	1300	42	3			
12A-06	510	64	3			
12A-07	37	69	3	1200	83	3
12A-08	6,1	89	4	150	97	3
12A-09	21	79	3	540	80	3
12A-10	6,9	78	4	170	96	3
12A-11	54	81	4	2100	100	3
13A-01	1200	58	3			
13A-02	420	81	3			
13A-03	5,2	66	3	120	80	3
13A-04	46	66	4	1400	83	3
14A-01	5,6	80	3	200	89	3
14A-02	94	78	3	1500	69	3
14A-03	6,3	83	3	110	87	2
14A-04	100	78	3	1100	75	3
14A-05	28	82	3	350	70	3
14A-06	4,2	69	3	77	75	3
14A-07	1,9	63	3	55	75	3
14A-08	19	72	4	380	84	3
14A-09	3,3	73	4	54	81	3
14A-10	12	64	3	270	84	3
14A-11	7	65	3	140	71	3
14A-12	1,4	77	7	20	79	3

Все патенты, патентные заявки и источники информации, ссылки на которые приведены в данном описании, во всей их полноте включены в него посредством ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль,  
 где каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C_{1-3}$ алкил или  $-OC_{1-3}$ алкил, где алкил в составе  $C_{1-3}$ алкила и  $OC_{1-3}$ алкила замещен 0-3 атомами F;

$m$  равно 0, 1, 2 или 3;

каждый  $R^2$  независимо представляет собой F, Cl или  $-CN$ ;

$p$  равно 0, 1 или 2;

каждый  $R^3$  независимо представляет собой F,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-C_{1-3}$ алкил,  $-OC_{1-3}$ алкил или  $-C_{3-4}$ циклоалкил или 2  $R^3$  вместе могут циклизоваться с образованием  $-C_{3-4}$ спироциклоалкила, где алкил в составе  $C_{1-3}$ алкила и  $OC_{1-3}$ алкила, циклоалкила или спироциклоалкила может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 атомами F и 0-1 группой  $-OH$ ;

$q$  равно 0, 1 или 2;

Y представляет собой CH или N;

$R^4$  представляет собой  $-C_{1-3}$ алкил,  $-C_{0-3}$ алкилен- $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-C_{0-3}$ алкилен- $R^5$  или  $-C_{1-3}$ алкилен- $R^6$ , где указанный алкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из 0-3 атомов F и 0-1 заместителя, выбранного из групп  $-C_{0-1}$ алкилен- $CN$ ,  $-C_{0-1}$ алкилен- $OR^0$  и  $-N(R^N)_2$ , и

где указанные алкилен и циклоалкил независимо могут быть замещены, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из 0-2 атомов F и 0-1 заместителя, выбранного из групп  $-C_{0-1}$ алкилен- $CN$ ,  $-C_{0-1}$ алкилен- $OR^0$  и  $-N(R^N)_2$ ;

$R^5$  представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, в котором одна или более кольцевых метиленовых групп ( $-CH_2-$ ) замещена группой, выбранной из  $-O-$ ,  $-S-$  или атома азота, где указанный гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из

0-1 оксо ( $=O$ ),

0-1 группы  $-CN$ ,

0-2 атомов F и

0-2 заместителей, независимо выбранных из  $-C_{1-3}$ алкила и  $-OC_{1-3}$ алкила, где алкил в составе  $C_{1-3}$ алкила и  $OC_{1-3}$ алкила может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из

0-3 атомов F,

0-1 группы  $-CN$  и

0-1 группы  $-OR^0$ ;

$R^6$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, в котором по меньшей мере один кольцевой атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из атома кислорода, атома азота и атома серы, где указанный гетероарил может быть замещен 0-2 заместителями, когда позволяет валентность, независимо выбранными из

0-2 галогенов,

0-1 заместителя, выбранного из  $-OR^0$  и  $-N(R^N)_2$ ; и

0-2  $-C_{1-3}$ алкилов, где алкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из

0-3 атомов F и

0-1 группы  $-OR^0$ ;

каждый  $R^0$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-3}$ алкил, где  $C_{1-3}$ алкил может быть замещен 0-3 атомами F;

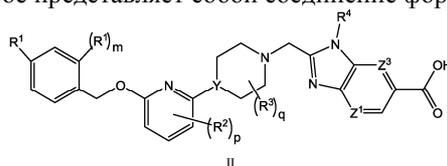
каждый  $R^N$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-3}$ алкил;

$Z^1$  представляет собой CH или N;

каждый из  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо представляет собой  $-CR^Z$  или N при условии, что когда  $Z^1$  или  $Z^3$  представляет собой N, тогда  $Z^2$  представляет собой  $-CR^Z$ ; и

каждый  $R^Z$  независимо представляет собой H, F, Cl или  $-CH_3$ .

2. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль,

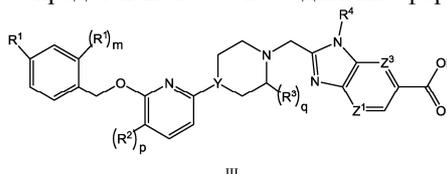
где  $m$  равно 0 или 1;

$R^2$  представляет собой F;

$p$  равно 0 или 1 и

$q$  равно 0 или 1.

3. Соединение по п.2, которое представляет собой соединение формулы III



или его фармацевтически приемлемую соль,

где  $m$  равно 0 или 1;

$R^2$  представляет собой F;

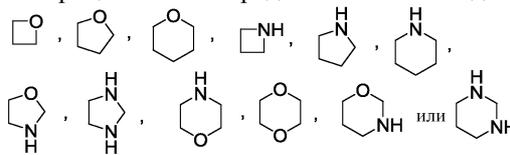
$p$  равно 0 или 1;

$R^3$  представляет собой  $-C_{1-2}$ алкил, где  $C_{1-2}$ алкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 атомами F; и

$q$  равно 0 или 1.

4. Соединение по п.3, где каждый  $R^1$  независимо представляет собой F, Cl, -CN, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, где гетероциклоалкил представляет собой одновалентный радикал



где гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из

0-1 оксо (O=),

0-1 группы -CN,

0-2 атомов F и

0-2 заместителей, независимо выбранных из  $-C_{1-3}$ алкила и  $-OC_{1-3}$ алкила, где алкил в составе  $C_{1-3}$ алкила и  $OC_{1-3}$ алкила независимо может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из

0-3 атомов F,

0-1 группы -CN и

0-1 группы  $-OR^0$ ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.5,

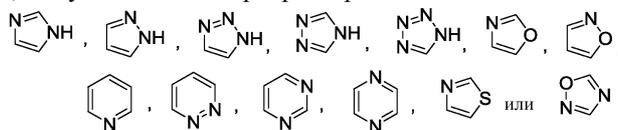
где  $R^4$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ , где  $R^5$  представляет собой 4-5-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из

0-2 атомов F и

0-1 заместителя, выбранного из  $-OCH_3$  и  $-CH_2OCH_3$ ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, где указанный гетероарил представляет собой одновалентный радикал



и где указанный гетероарил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из

0-3 галогенов,

0-1 заместителя, выбранного из  $-OR^0$  и  $-N(R^N)_2$ , и

0-2-C<sub>1-3</sub>алкилов, где алкил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-3 заместителями, независимо выбранными из

0-3 атомов F и

0-1 группы -OR<sup>0</sup>;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1,

где R<sup>4</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, где R<sup>6</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный гетероарил может быть замещен, когда позволяет валентность, 0-2 заместителями, независимо выбранными из

0-2 галогенов, где галоген независимо выбран из F и Cl;

0-1 группы -OCH<sub>3</sub> и

0-1 группы -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, которое представляет собой

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(оксетан-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2R)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-{[4-{6-[(4-циано-2-фторфенил)(метил-d2)]окси}пиридин-2-ил]пиперидин-1-ил}метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту;

2-{[(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

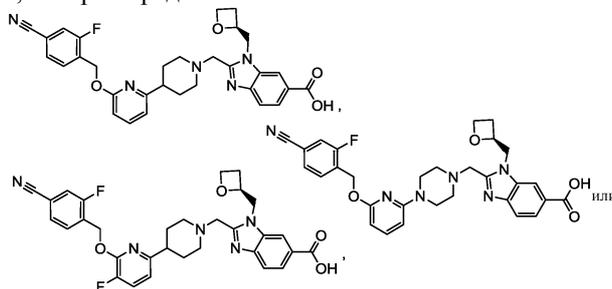
2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

- 2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-[(4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-{{(2S)-4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-{{(2S)-4-{6-[(2,4-дифторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-{{(2S)-4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту;
- 2-{{(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-3-[(2S)-оксетан-2-илметил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту или
- 2-{{(2S)-4-{6-[(4-цианобензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, которое представляет собой 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.11, которое представляет собой свободную кислоту.

13. Соединение по п.11, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты.

14. Соединение по п.11, которое представляет собой соль 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты с 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диолом.

15. Соединение по п.1, которое представляет собой
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-{{4-{6-[(4-циано-2-фторфенил)(метил-d2)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил}метил}-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;
- 2-{{(2S)-4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил}метил}-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;



2-[(2S)-4-{6-[(4-цианобензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

2-[(4-{6-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(1-метоксициклобутил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

17. Способ лечения кардиометаболических и ассоциированных заболеваний, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание представляет собой T2DM (сахарный диабет типа 2), гипергликемию, резистентность к инсулину, гепатическую резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек, диабетическую ретинопатию, ожирение, дислипидемию, гиперинсулинемию, NAFLD (неалкогольная жировая болезнь печени), NASH (неалкогольный стеатогепатит), фиброз, цирроз, печеночноклеточную карциному, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз, коронарно-артериальное заболевание, периферическое сосудистое заболевание, гипертензию, эндотелиальную дисфункцию, нарушение податливости сосудов, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, гломерулосклероз или хроническую почечную недостаточность.

