

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037974**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.18

(21) Номер заявки
201892098

(22) Дата подачи заявки
2017.03.21

(51) Int. Cl. **C07D 403/04** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЕ, ИМЕЮЩЕЕ МУТАНТНУЮ IDH ИНГИБИРУЮЩУЮ АКТИВНОСТЬ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **201610165095.1**

(32) **2016.03.22**

(33) **CN**

(43) **2019.07.31**

(86) **PCT/CN2017/077467**

(87) **WO 2017/162133 2017.09.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ШАНХАЙ ХАЙХЭ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.;
ШАНХАЙ ИНСТИТЮТ ОФ
МАТЕРИА МЕДИКА, ЧАЙНИЗ
АКЭДЕМИ ОФ САЙНСЕЗ (CN)**

(56) **WO-A1-2016044781
US-A1-2016318915
CN-A-103958506
CN-A-105263929
CN-A-105209460
US-A1-2015152093
WO-A1-2014147586**

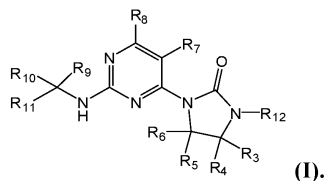
(72) Изобретатель:

**Цзян Лэй, Гэн Мэйюй, Чжэн Цянъан,
Хуанг Минь, Вань Хуэйсинь, Тан
Шуай, Фу Сяньлэй, Лань Сяоцин,
Цао Цзяньхуа, Лю Фэйфэй, Дин Цзянь
(CN)**

(74) Представитель:

Самсонова Н.Н., Махлина М.Г. (RU)

(57) В изобретении предложено соединение, которое оказывает влияние на предотвращение и лечение заболеваний, связанных с IDH мутацией, способ его получения и использование. В частности, в настоящем изобретении представлено соединение со структурной формулой (I), его стереоизомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль и его применение для получения лекарственного препарата для профилактики и лечения заболеваний, связанных с IDH мутацией.

**B1****037974****037974****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области химического синтеза, и, в частности, настоящее изобретение относится к соединению, имеющему му-тантную IDH ингибирующую активность, способу его получения и его применения.

Уровень техники

Изоцитратдегидрогеназа (IDH) катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата (альфа-кетоглутарата) с получением диоксида углерода и NADPH/NADH. Эта реакция играет важную роль в метаболизме клеток. В зависимости от акцепторов электронов эти ферменты можно разделить на два разных подкласса: в одном используется NAD(+), а другом - NADP(+). Из пяти известных изоцитратдегидрогеназ три представляют собой NAD(+) - зависимые изоцитратдегидрогеназы и в основном присутствуют в митохондриальной матрице; две другие - являются NADP(+) - зависимыми, то есть изоцитратдегидрогеназой 1 и изоцитратдегидрогеназой 2. Изоцитратдегидрогеназа 1 в основном представлен в цитоплазме, в то время как изоцитратдегидрогеназа 2 в основном присутствует в митохондриях. Мутации изоцитратдегидрогеназы встречаются при самых разных типах рака, включая (но не ограничиваясь ими) глиому, глиобластому, опухоли клеток параганглиона, острый лейкоз, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, хондросаркому, холангиокарциному, периферическую лейкемию Т-клеток, меланому и т.д. (см. L. Deng, et al., Trends Mol. Med., 2010, 16, 387, T. Shibata et al., Am. J. Pathol., 2011, 178 (3), 1395, Gaal et al. J.Clin. Endocrinol, Metab. 2010, Hayden et al., Cell cycle, 2009; Balss et al., Acta Neuropathol, 2008).

Не мутированная IDH1 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до альфа-кетоглутарата, при этом восстанавливая NAD⁺ (NADP⁺) до NADP (NADPH) посредством прямых реакций:

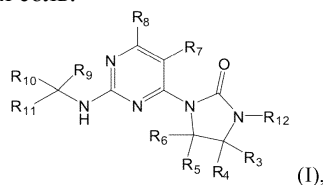


Мутантная изоцитратдегидрогеназа теряет вышеописанную нормальную функцию, но вместо этого катализирует NADH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R (-) - 2-гидроксиглутарата (2HG). Уровень концентрации 2HG в нормальных клетках очень низок. Выработка высокой концентрации 2HG способствует образованию и развитию рака (Dang, L et al, Nature, 2009, 462: 739-44). Например, высокая концентрация 2-HG была обнаружена у пациентов с острым лейкозом с мутацией IDH. (S.Gross et al., J.Expr.Med., 2010, 207 (2), 339). Высокая концентрация 2HG сильно взаимосвязана с онкогенами. Поэтому в данной области существует настоятельная потребность в разработке ингибиторов мутированной IDH.

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является получение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, и применение соединения или композиции для профилактики и лечения связанных с мутацией IDH заболеваний.

В первом аспекте изобретения предложено следующее соединение формулы I, стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль:



где R₃ и R₄ независимо выбраны из H, D, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила;

или R₃ и R₄ вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C₃₋₆циклоалкил, или R₃ и R₄ вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C₃₋₆эпоксидалкил;

R₅ и R₆, каждый независимо, выбраны из H, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, замещенного или незамещенного C₆₋₁₀арила, замещенного или незамещенного C₃₋₆циклоалкила;

или R₅ и R₆ вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C₃₋₆циклоалкил;

R₇ и R₈, каждый независимо, выбраны из H, галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила;

R₉ выбран из H, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила;

R₁₀ замещенный или незамещенный C₁₋₄алкил;

или R₉ и R₁₀ вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C₃₋₆циклоалкил;

R₁₁ выбран из замещенного или незамещенного C₆₋₁₀арила, замещенного или незамещенного C₅₋₁₀гетероарила; где C₅₋₁₀гетероарил содержит 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O или S; а термин "замещенный" означает имеющий один или более (к примеру, 1, 2, 3 или 4) заместителя, выбранных из Группы А:

заместители группы А выбраны из группы, состоящей из H, D, галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила, замещенного или незамещенного C₃₋₈циклоалкила, замещенного или незамещенного

C_{1-4} алкоксила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{5-10} гетероарила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арилоксила, $-C(O)NHRa'$;

где Ra' выбран из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила;

R_{12} выбран из H, D, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного циклопропила;

для R_3-R_{10} , R_{12} термин "замещенный" означает имеющий один или более заместителей из группы В;

заместители группы В выбраны из группы, состоящей из H, D, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, $-OH$, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкоксила, 3-8-членного циклоалкила, аминогруппы, нитрогруппы;

и для заместителей группы А и группы В термин "замещенный" означает присутствие одного и более (например 1, 2, 3, 4 или 5) заместителей, выбранных из группы состоящей из D, галогена, C_{1-4} алкила, трифторметила, аминогруппы, нитрогруппы, $-OH$.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_3 и R_4 вместе с соединенным с ними атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_3 и R_4 вместе с соединенным с ними атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} эпоксиалкил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_3 выбран из группы, состоящей из H, D и метила.

В другом предпочтительном варианте R_4 представляет собой H, D или метил.

В другом предпочтительном варианте R_5 представляет собой H или метил.

В другом предпочтительном варианте R_6 представляет собой H, замещенную или незамещенную C_{1-4} алкильную группу, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил.

В другом предпочтительном варианте R_6 представляет собой метил, 1-гидроксиэтил, галогенэтил, изопропил, фенил или циклопропил.

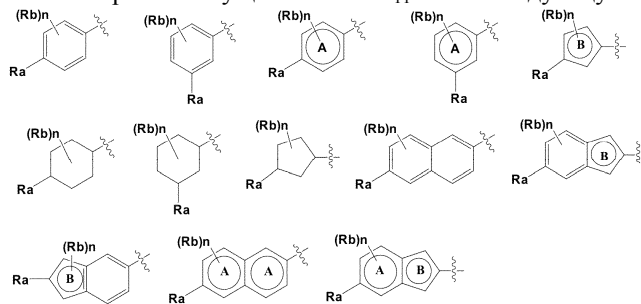
В другом предпочтительном варианте осуществления R_5 и R_6 вместе с соединенным с ними атомом углерода образуют замещенный или незамещенный пятичленный циклоалкил.

В другом предпочтительном варианте R_9 представляет собой H или метил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_{10} представляет собой метил.

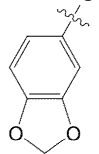
В другом предпочтительном варианте осуществления R_9 и R_{10} вместе с атомом углерода, соединяющимся с ними, образуют замещенный или незамещенный 3-8-членный циклоалкил или гетероцикл, предпочтительно 3-6-членный циклоалкил, более предпочтительно трехчленное кольцо.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_{11} имеет следующую структуру:



где кольцо А является замещенным или незамещенным C_{5-10} гетероариллом, содержащим 1-3 гетероатом,

R_a выбран из H, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкоксила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{5-10} гетероарила, $-C(O)NHRa'$,



где Ra' выбран из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила;

R_b выбран из H, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила,

n является 0, 1, 2 или 3.

В другом предпочтительном воплощении кольцо А является шестичленным гетероариллом, имеющим 1-3 гетероатома.

В другом предпочтительном воплощении кольцо А - пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4

гетероатома.

В другом предпочтительном воплощении R_{11} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-6} арила, замещенного или незамещенного C_{5-10} гетероарила.

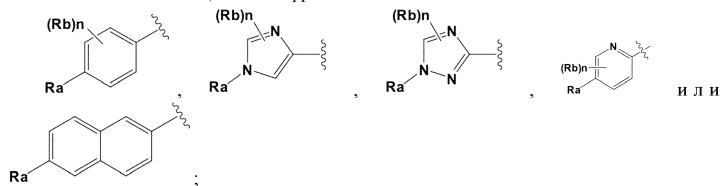
В другом предпочтительном воплощении R_{11} - пяти-шестичленный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома.

В другом предпочтительном воплощении пяти-шестичленный гетероцикл является ненасыщенным.

В другом предпочтительном воплощении пяти-шестичленный гетероцикл является ароматическим гетероциклом.

В другом предпочтительном воплощении замещенный или незамещенный C_{6-10} арил и замещенный или незамещенный C_{5-10} гетероарил каждый независимо является моциклическим, бициклическим или трициклическим.

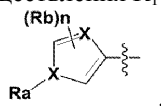
В другом предпочтительном воплощении R_{11} является



где Ra и Rb определены выше и n является 1, 2 или 3.

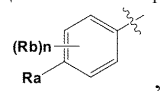
В другом предпочтительном варианте осуществления R_{11} выбран из группы состоящей из замещенного имидазолила, замещенного фенила, замещенного триазиолила, замещенного пиридила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_{11}



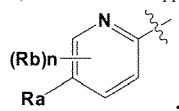
где X является N, и Ra, Rb и n как определены выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_{11}



где Ra, Rb и n, как определены выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_{11}

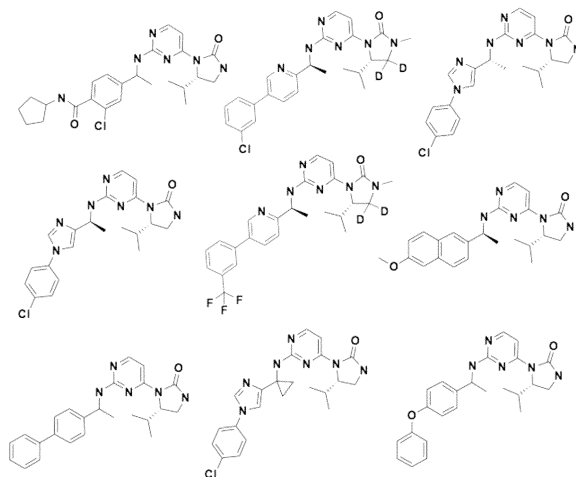


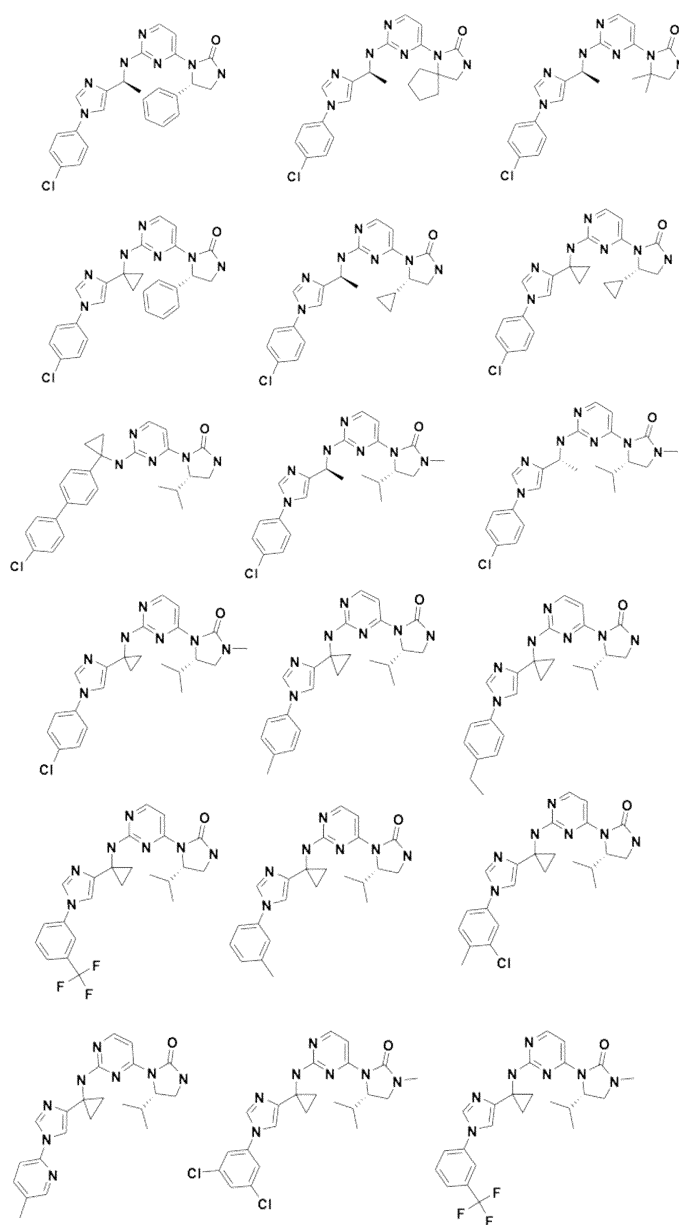
где Ra, Rb и n, как определены выше.

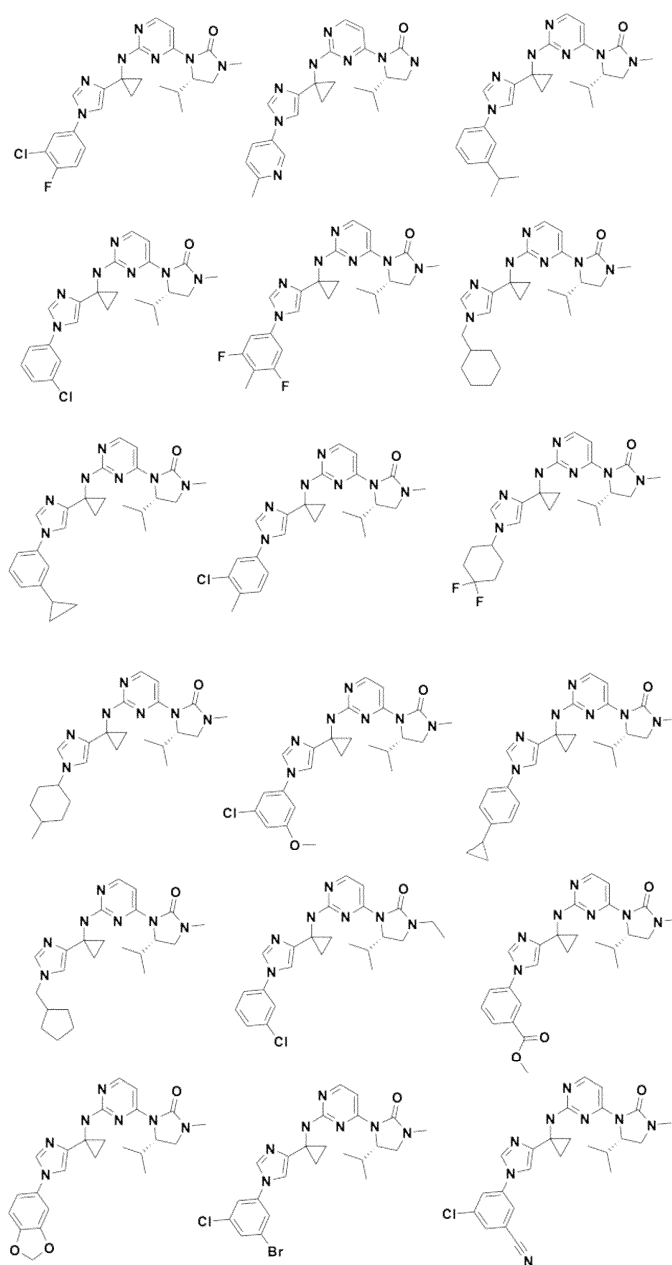
В другом предпочтительном варианте осуществления заместители группы В означают один или несколько (например, 1-3) заместителей, выбранных из группы, состоящей из H, галогена, C_{1-3} алкила, -ОН, C_{1-3} алкокси, 3-8-членного циклоалкила, аминогруппы, нитрогруппы.

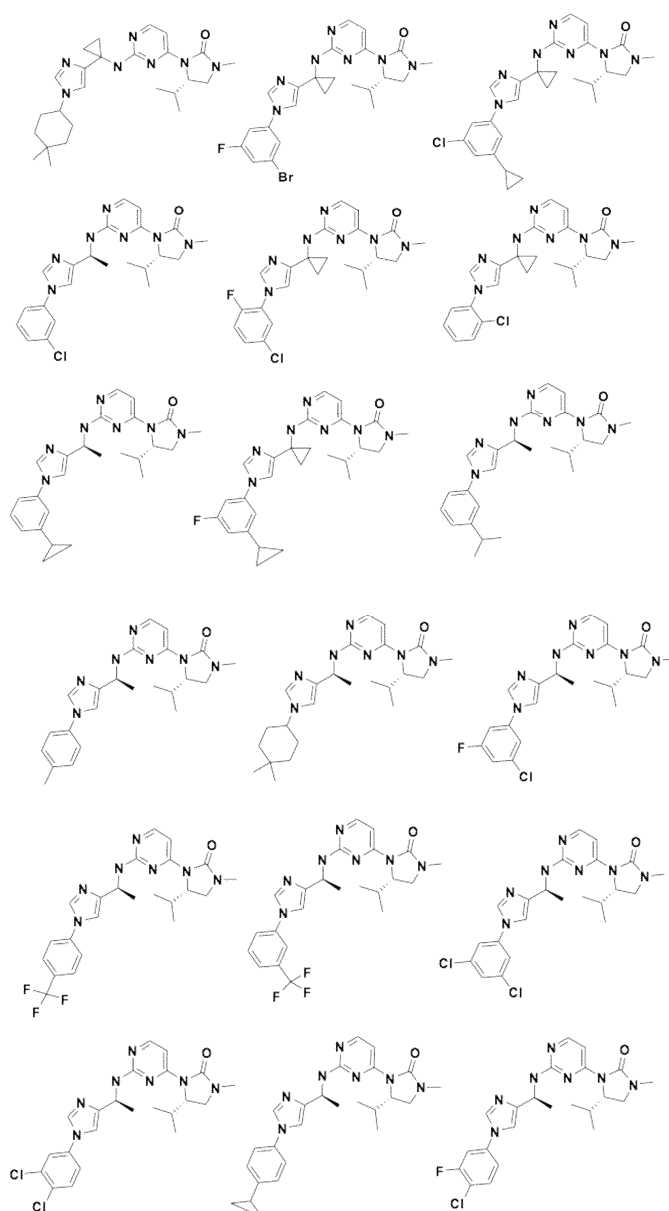
В другом предпочтительном варианте осуществления C_{6-10} арил выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиазолила, тиазолила, имидазолила, изоксазолила или оксазолила.

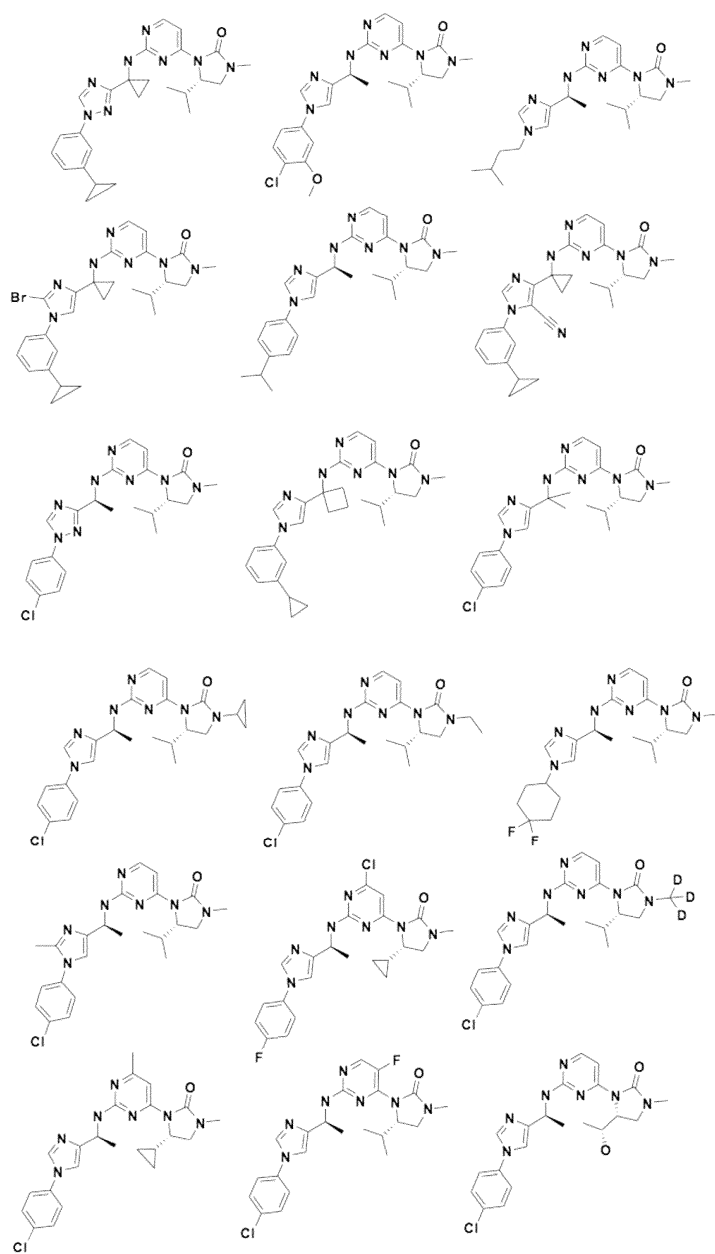
В другом предпочтительном варианте осуществления соединение выбирают из группы, состоящей из

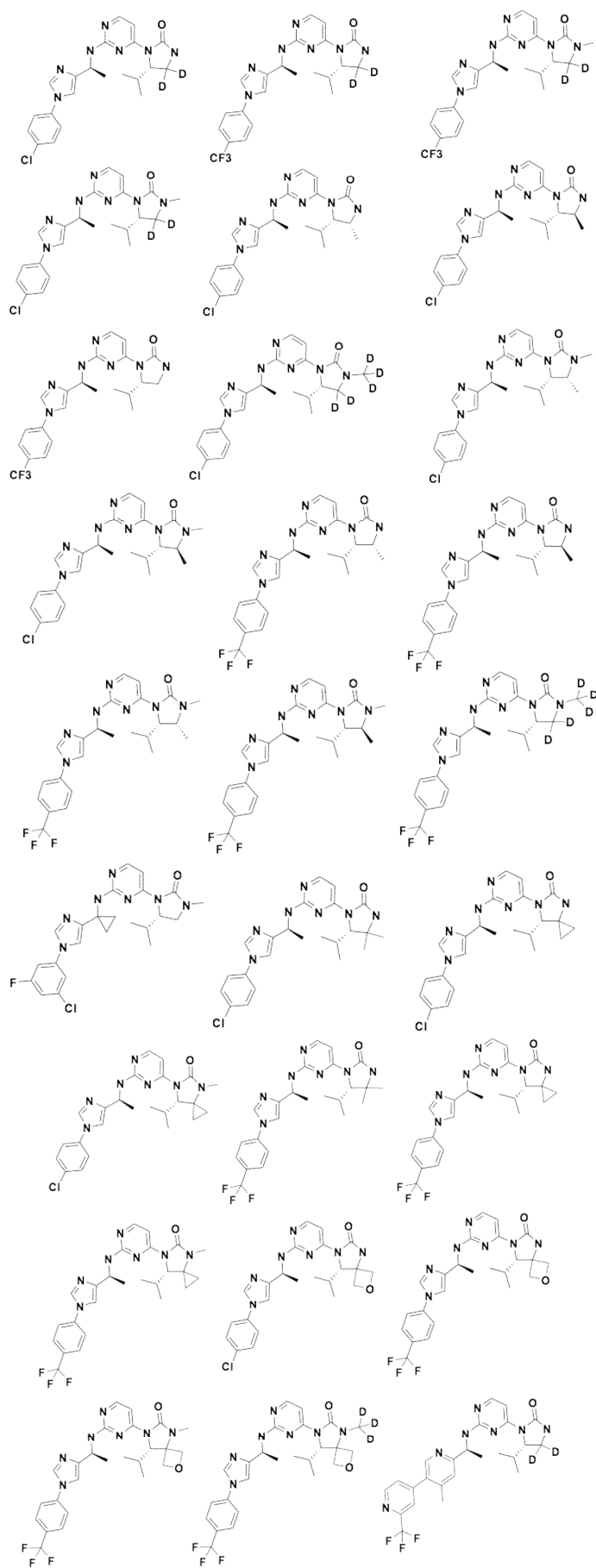


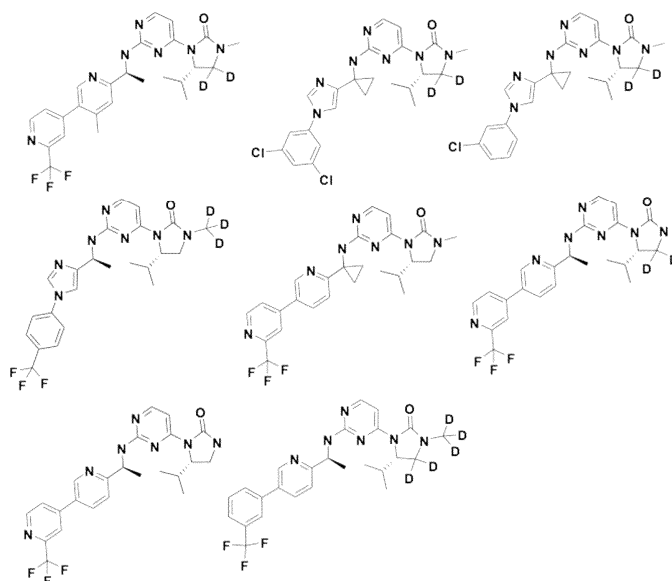








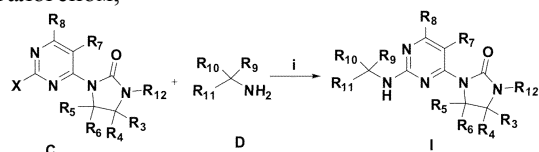




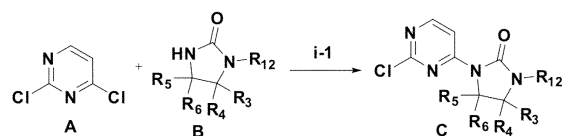
Во втором аспекте изобретения предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с первым аспектом изобретения, стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент

В третьем аспекте изобретения представлен способ получения соединения в соответствии с первым аспектом изобретения, включающий стадии:

(i) в отсутствие растворителя промежуточное соединение C и промежуточное соединение D подвергаются реакции замещения при нагревании с получением соединения I, и R₃-R₁₂ являются такими, как определено выше и X является галогеном,



В другом предпочтительном варианте способ получения перед стадией (i) дополнительно включает стадию (i-1): в инертном растворителе промежуточное соединение A и промежуточное соединение B подвергаются реакции замещения в присутствии основного вещества с образованием промежуточного соединения C



где R₃-R₆ и R₁₂ являются такими, как определено выше.

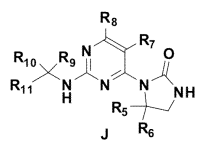
В другом предпочтительном варианте осуществления инертный растворитель выбирают из группы, состоящей из дихлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диоксана, MF, ацетонитрила, DMSO, NMP, THF или их комбинации.

В другом предпочтительном варианте основное вещество включает органическое основание и неорганическое основание.

В другом предпочтительном варианте осуществления органическое основание выбирают из группы, состоящей из TEA, DIPEA или их комбинации.

В другом предпочтительном варианте неорганическое основание выбирают из группы, состоящей из гидрида натрия, карбоната калия, карбоната натрия, карбоната цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, LiHMDS, LDA, бутиллития или их комбинации.

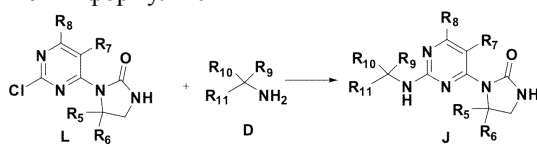
В другом предпочтительном варианте осуществления соединения формулы I является соединением формулы J



где R₅-R₁₁ являются такими, как определено выше.

В другом предпочтительном варианте способа получения на стадии (i) промежуточное соединение

L и промежуточное соединение D подвергаются реакции замещения при нагревании в отсутствие растворителя с образованием соединения формулы J



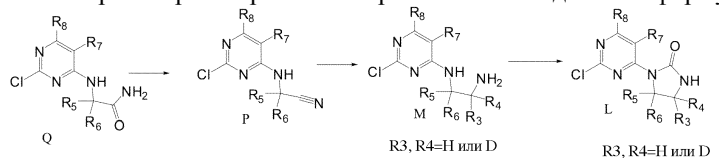
где каждая группа является такой, как определено выше.

В другом предпочтительном воплощении способ получения перед стадией (i) дополнительно включает следующие стадии:

(i-1a) взаимодействие соединения формулы Q с дегидратирующим агентом (предпочтительно трифосгеном, трифторуксусным ангидридом, уксусным ангидридом) в инертном растворителе с образованием соединения формулы P,

(i-1b) взаимодействие соединения формулы P с восстановителем N (предпочтительно алюмогидридом лития, лития, алюмодейтеридом лития, боргидридом натрия, бораном, водородом/палладием на углеороде, дейтерием/палладием на углеороде) в инертном растворителе с образованием соединения формулы M и

(i-1c) взаимодействие соединения формулы M с трифосгеном или карбонилдидиимидазолом в присутствии основного вещества в инертном растворителе с образованием соединения формулы L



где каждая группа являются такой, как определено выше.

В четвертом аспекте изобретения предлагается применение соединения в соответствии с первым аспектом изобретения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли или композиции в соответствии со вторым аспектом изобретения для приготовления лекарственного средства для профилактики и лечения заболевания, ассоциированного с мутацией IDH, где применение включает:

- (а) приготовление лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с активностью IDH фермента или уровнем экспрессии;
- (б) получение ингибитора мутантного фермента IDH;
- (в) нетерапевтическое ингибирование активности мутантного фермента IDH *in vitro*;
- (г) нетерапевтическое ингибирование пролиферации опухолевых клеток *in vitro* и/или
- (д) лечение заболевания, связанного с активностью или уровнем экспрессии мутантного фермента IDH.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевание представляет собой опухоль, связанную с мутацией IDH.

В другом предпочтительном варианте осуществления опухоль выбрана из группы, состоящей из глиомы, острой миелоидной лейкемии, саркомы, рака предстательной железы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, суставной хондросаркомы и холангиомы.

В пятом аспекте изобретения предлагается способ профилактики и/или лечения заболевания, связанного с мутацией IDH у млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с первым аспектом изобретения, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль или терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции в соответствии со вторым аспектом изобретения.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевание представляет собой опухоль, связанную с мутацией IDH.

В другом предпочтительном варианте осуществления опухоль выбрана из группы, состоящей из глиомы, острой миелоидной лейкемии, саркомы, рака предстательной железы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, суставной хондросаркомы и холангиомы.

Следует понимать, что в настоящем изобретении любые технические характеристики, специально описанные выше и ниже (например, в примерах), могут быть объединены друг с другом, тем самым составляя новые или предпочтительные технические решения, которые не будут дополнительно описываться один за другим в данном описании.

Подробное описание изобретения

Благодаря обширным и интенсивным длительным исследованиям изобретатели впервые сделали неожиданные открытия, которыми было завершено настоящее изобретение.

Термины

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается средним специалистом в данной области, к которой относится предлагаемое изобретение.

В контексте данного документа при использовании относительно конкретного заданного значения термин "около" означает, что значение может отличаться не более, чем на 1% от указанного значения. Например, как используется здесь, выражение "около 100" включает в себя все значения между 99 и 101 (например, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 и т.д.).

В контексте данного документа, термины "содержит" или "включает в себя" могут быть открытыми, полузакрытыми и закрытыми. Другими словами, термины также включают в себя "преимущественно состоящий из" и "состоящий из".

Определения

Определение стандартных химических терминов можно найти в списке литературы (включая Carey и Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) и B (2001), Plenum Press, New York). Используются общепринятые в области техники методы, такие как масс-спектрометрия, ЯМР, ИК- и УФ-спектроскопия, фармакологические методы, если не указано иное. Если конкретно не определено, термины, используемые здесь по отношению к аналитической химии, органической синтетической химии и фармацевтической химии, являются известными в данной области. Стандартные методы могут быть использованы в химическом синтезе, химическом анализе, в фармацевтических препаратах, не только в их подготовке и доставке, но и в лечении пациентов. Например, реакцию можно проводить и очищать с применением инструкции производителя по использованию набора, или методов, хорошо известных в данной области или описанных в предлагаемом изобретении. Вышеупомянутые методы и способы обычно можно проводить в соответствии с общепринятыми методами, хорошо известными в данной области техники, и описанием в различных обзорах и более конкретных источниках, приведенных и обсуждаемых в этом описании. В настоящем описании изобретения группа и ее заместители могут быть выбраны специалистами в данной области с целью получения стабильных структурных фрагментов и соединений.

Когда заместитель описывается общепринятой химической формулой, написанной слева направо, заместитель также включает в себя химически эквивалентный полученный заместитель, когда структурная формула написана справа налево. Например, $-\text{CH}_2\text{O}-$ является эквивалентным $-\text{OCH}_2-$.

Заголовки разделов, используемые здесь, предназначены только для организации статей и не должны интерпретироваться как ограничивающие объект изобретения. Все литературные источники или части литературных источников, приведенные в этой заявке, включая, но не ограничиваясь ими, патенты, патентные заявки, статьи, книги, руководства по эксплуатации и документы, включены в данный документ с помощью ссылки в их полном объеме.

Некоторым химическим группам, которые здесь определены, предшествует упрощенный символ, указывающий общее количество атомов углерода, содержащихся в группе. Например, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил относится к алкилу, имеющему в сумме от 1 до 6 атомов углерода, согласно приведенному ниже определению. Общее число атомов углерода в упрощенном символе не включает в себя атом углерода, который может содержаться в заместителе группы.

В дополнение к вышесказанному, следующие термины, когда они используются в описании и формуле изобретения настоящей заявки, имеют значения, указанные ниже, если нет других указаний.

В настоящей заявке термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

"Гидроксид" означает $-\text{OH}$ группу.

"Гидроксиалкил" означает алкильную группу, определенную ниже, которая замещена на гидроксигруппу ($-\text{OH}$).

"Карбонил" означает $\text{C}(=\text{O})$ -группу.

"Нитро" означает $-\text{NO}_2$.

"Циано" означает $-\text{CN}$.

"Амино" означает $-\text{NH}_2$.

"Замещенный амино" означает аминогруппу, замещенную одним или двумя алкилами, алкилкарбонилами, алкилами, гетероалкилами, как приведено ниже, например моноалкиламино, диалкиламино, алкиламидо, алкиламино, гетероалкиламино.

"Карбоксильная группа" означает $-\text{COOH}$.

В настоящей заявке, в качестве группы или части другой группы (например, в такой группе, как галогензамещенный алкил) термин "алкил" означает полностью насыщенную линейную или разветвленную углеводородную цепную группу, которая состоит только из атомов углерода и атомов водорода, и, например, имеет от 1 до 12 (предпочтительно от 1 до 8, более предпочтительно от 1 до 6) атомов углерода, а также связана с остальной молекулой одинарной связью, например, включая (но не ограничиваясь ими) метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, октил, нонил, децил и т.д. Для предлагаемого изобретения термин "алкил" относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода.

В настоящей заявке, в качестве группы или части другой группы термин "алкенил" означает линейную или разветвленную углеводородную цепную группу, состоящую только из атомов углерода и атомов водорода, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, имеющую, например, от 2 до 14

(предпочтительно от 2 до 10, и более предпочтительно от 2 до 6) атомов углерода и присоединенную к остальной части молекулы одинарной связью, такую как (но не ограничиваясь ими) винил, пропенил, аллил, бут-1-енил, бут-2-енил, пент-1-енил, пент-1,4-дие-нил и тому подобное.

В настоящей заявке, в качестве группы или части другой группы термин "циклическая углеводородная группа" означает устойчивую неароматическую моноциклическую или полициклическую углеводородную группу, состоящую только из атомов углерода и атомов водорода, которая может включать в себя конденсированную кольцевую систему, мостиковую кольцевую систему или спирокольцевую систему, и она имеет от 3 до 15 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода, и она является насыщенной или ненасыщенной и может быть присоединена к остальной части молекулы через любой подходящий атом углерода с помощью одинарной связи. Если в описании не указано другое, атом углерода в циклической углеводородной группе не обязательно может быть окислен. Примеры циклической углеводородной группы включают в себя (но не ограничиваются ими) циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, цикло-гексадиенил, циклогептил, циклооктил, 1Н-инденил, 2,3-инданил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 5,6,7,8-тетрагидронафтил, 8,9-дигидро-7Н-бензоциклогептен-6-ил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензоциклогептенил, 5,6,7,8,9,10-гексогидробензоциклооктенил, флуоренил, бицикло[2.2.1]гептил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептил, бицикл о[2.2.1]гептенил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октенил, бицикло[3.2.1]октенил, адамантил, октагидро-4,7-метилен-1Н-инденил, октагидро-2,5-метиленциклопентадиенил и тому подобное.

В настоящей заявке, в качестве группы или части другой группы термин "гетероциклил" означает стабильную 3-20-членную неароматическую циклическую группу, содержащую от 2 до 14 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, фосфора, кислорода и серы. Если в описании не указано другое, гетероциклил может быть моноциклической, бициклической, трициклической или более циклической кольцевой системой, которая может включать в себя конденсированную кольцевую систему, мостиковую кольцевую систему или спирокольцевую систему. В гетероциклиле азот, углерод или сера необязательно могут быть окислены, и атом азота необязательно может быть в четвертичной форме. Гетероциклил может быть частично или полностью насыщенным. Гетероциклил может быть связан с остальной частью молекулы через атом углерода или гетероатом одинарной связью. В гетероциклиле, содержащем конденсированное кольцо, одно или несколько колец могут быть арильной или гетероарильной группой, как определено ниже, при условии, что точкой присоединения к остальной части молекулы является неароматический кольцевой атом. В настоящем изобретении гетероциклил является предпочтительно стабильной 4-11-членной неароматической моноциклической, бициклической, мостиковой или спирогруппой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, более предпочтительно стабильной 4-8-членной неароматической моноциклической, бициклической, мостиковой или спирогруппой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероциклила включают в себя (но не ограничиваются ими) пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тиоморфолинил, 2,7-дiazоспиро[3.5]нонан-7-ил, 2-оксо-6-азоспиро[3.3]гептан-6-ил, 2,5-дiazобицикло[2.2.1]гептан-2-ил, азоциклобутанил, пиранил, тетрагидропиранил, тиопиранил, тетрагидрофуранил, оксазинил, диоксоланил, тетрагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, имидазолинил, имидазолидинил, хиноксалинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидин, индолинил, октогидроиндолил, октогидроизоиндолил, пирролидинил, пиразолидинил, фталимидо и тому подобное.

В настоящей заявке в качестве группы или части другой группы термин "арил" означает сопряженную углеводородную систему, имеющую от 6 до 18 атомов углерода (предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода). В представленном изобретении арил может быть моноциклической, бициклической, трициклической или более циклической кольцевой системой и также может быть соединен с циклоалкилом или гетероциклилом, как указано выше, при условии, что арил соединен с остальной частью молекулы через атом ароматического кольца одинарной связью. Примеры арила включают в себя (но не ограничиваются ими) фенил, нафтил, антраценил, фенантрил, флуоренил, 2,3-дигидро-1Н-изоиндолил, 2-бензоксазолинон, 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-кето-7-ил и тому подобное.

В настоящей заявке термин "арилалкил" относится к алкилу, как указано выше, замещенному арилом, как указано выше.

В настоящей заявке в качестве группы или части другой группы термин "гетероарил" означает 5-16-членную сопряженную кольцевую систему, имеющую от 1 до 15 атомов углерода (предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода) и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы в кольце. Если в описании не указано другое, гетероарил может быть моноциклической, бициклической, трициклической или более циклической кольцевой системой и также может быть соединен с циклоалкилом или гетероциклилом, как указано выше, при условии, что гетероарил соединен с остальной частью молекулы через атом ароматического кольца одинарной связью. В гетероариле азот, углерод или атом серы необязательно могут быть окислены и азот необязательно может быть в четвертичной форме. Для настоящего изобретения гетероарил является предпочтительно стабильной 5-12-членной ароматической группой, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, более предпочтительно ста-

бильной 5-10-членной ароматической группой, содержащей от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы или 5-6-членной ароматической группой, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарила включают (но не ограничиваются ими) тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, пиридил, пиримидинил, пирозинил, пиридазинил, бензимидазолил, бензопиразолил, индолил, фурил, пирролил, тиазолил, тетразолил, триазинил, индолизинил, изоиндолил, индазолил, изоиндазолил, пуридил, хинолил, изохинолил, диазонафтил, нафтиридинил, хиноксалинил, птеридил, карбазолил, карболинил, фенантридинил, фенантролинил, акридинил, феназинил, изотиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, оксатриазолил, циннолинил, хиназолинил, фенилтио, индолизинил, о-фенантролинил, изоксазолил, феноксазинил, фенотиазинил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиенил, нафтопиридил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин, [1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин, имидазо[1,2-a]пиридин, имидазо[1,2-b]пиридазин, имидазо[1,2-a]пиразин и тому подобное.

В настоящей заявке термин "гетероарилалкил" относится к алкилу, как указано выше, замещенному гетероариллом, как указано выше.

В настоящей заявке "необязательный" или "необязательно" означает, что описанное впоследствии явление или состояние может или не может произойти и описание включает в себя как возникновение, так и не возникновение явления или состояния. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арил является замещенным или незамещенным, и описание включает в себя как замещенный арил, так и незамещенный арил. "Необязательные" заместители, описанные в формуле изобретения и описании настоящего изобретения, выбирают из группы, состоящей из алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, галогенал-кенил, галогеналкинил, циано, нитро необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенной гетероциклической углеводородной группы.

Термины "фрагмент", "структурный фрагмент", "химический фрагмент", "группа" и "химическая группа", используемые здесь, относятся к конкретному фрагменту или функциональной группе в молекуле. Химический фрагмент обычно рассматривается как химическое соединение, которое внедряется или присоединяется к молекуле.

"Стереизомер" относится к соединениям, состоящим из одних и тех же атомов, связанных одними и теми же связями, но имеющими различную трехмерную структуру. Изобретение будет охватывать различные стереизомеры и их смеси.

Когда соединение в настоящем изобретении содержит олефиновую двойную связь, то соединения по настоящему изобретению предназначены для включения E- и Z-геометрических изомеров, если не указано другое.

"Таутомер" относится к изомеру, образованному переносом протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Все таутомерные формы соединений изобретения также будут попадать под объем изобретения.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли по изобретению могут содержать один или несколько хиральных атомов углерода, образуя таким образом энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы. Каждый хиральный атом углерода может быть определен как (R)- или (S)- на основе стереохимии. Изобретение предназначено для включения всех возможных изомеров, а также рацематов и их оптически чистых форм. Рацематы, диастереомеры или энантиомеры могут быть использованы как исходные вещества или промежуточные продукты для приготовления соединений этого изобретения. Оптически активные изомеры могут быть приготовлены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с использованием общепринятых методов, таких как кристаллизация и хиральная хроматография.

Общепринятые методы для получения/выделения индивидуальных изомеров включают в себя хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемической формы соли или производного) с использованием, например, хиральной высокопроизводительной жидкостной хроматографии, например, см. Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *Chiral Separations*, *Annu. Rev. Anal. Chem.* 3: 341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY* 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128.

В настоящей заявке термин "фармацевтически приемлемая соль" включает фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и фармацевтически приемлемую соль присоединения основания.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" означает соль, образованную неорганической кислотой или органической кислотой, которая сохраняет биодоступность свободного основания без других побочных эффектов. Соли неорганической кислоты включают, но не ограничиваются ими, гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты и тому подобное; соли органической кислоты включают, но не ограничиваются ими, формиат, ацетат, 2,2-ди-хлорацетат, трифторацетат, пропионат, гексаноат, октоат, деканоат, ундециленат, глюколат, глюконат, лактат, себаат, адипат, глутарат, малонаты, оксалаты, малеаты, сукцинаты, фумараты, тартраты, цитраты, пальмитаты, стеараты, олеаты,

циннамат, лаурат, малат, глутамат, пироглутамат, аспартат, бензоат, метансульфонат, безилат, п-толуолсульфонат, альгинат, аскорбат, салицилат, 4-аминосалицилат, нафталиндисульфат и тому подобное. Эти соли могут быть получены методами, известными в данной области.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" означает соль, образованную из неорганического основания или органического основания, способного сохранять биодоступность свободной кислоты без других побочных эффектов. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли натрия, соли калия, соли лития, соли аммония, соли кальция, соли магния, соли железа, соли цинка, соли меди, соли марганца, соли алюминия и тому подобное. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, следующие соли: первичные амины, вторичные амины и третичные амины, замещенные амины, включая замещенные амины, встречающиеся в природе, циклические амины, и основания ионообменные смолы, например аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, диметиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, бициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, теин, прокаин, холин, бетаин, этилендиамин, аминоглюкоза, метилглюкозамин, теобромин, пурин, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминная смола и тому подобное. Предпочтительные органические основания включают изопропиламин, диэтиламин, этанол-амин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и теин. Эти соли могут быть получены методами, известными в данной области.

В настоящей заявке "фармацевтическая композиция" относится к получению соединения по этому изобретению и среды, общепринятой для данной области, для доставки биологически активного соединения к млекопитающему (такому, как человек). Среда включает фармацевтически приемлемый носитель. Целью фармацевтической композиции является способствование введению в организм, тем самым облегчая поглощение активного ингредиента и тем самым проявляя биологическую активность.

Термин "фармацевтически устойчивый", используемый здесь, относится к веществу (такому, как носитель или разбавитель), которое не влияет на биологическую активность или свойства соединения по этому изобретению, и является относительно нетоксичным, т.е. вещество может быть введено в человека, не вызывая нежелательной биологической активности или взаимодействуя с любым из компонентов, содержащихся в композиции, нежелательным образом.

В настоящей заявке "фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества" включают, но не ограничиваются ими, любые вспомогательные лекарственные вещества, носители, вспомогательные вещества, вещества, способствующие скольжению, подсластители, разбавители, консерванты, красители/пигменты, ароматизаторы, поверхностно-активные вещества, увлажняющие компоненты, диспергирующие агенты, суспендирующие вещества, стабилизаторы, изотонические агенты, растворители или эмульгаторы, одобренные соответствующими государственными органами для приемлемого использования на людях или домашних животных.

Термин "опухоль" в настоящем изобретении включает, но не ограничивается ими, глиому, саркому, меланому, суставную хондрому, холангиокарциному, лейкемию, желудочно-кишечную стромальную опухоль, гистиоцитарную лимфому, не-мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, карцинома плоскоклеточного рака легких, аденокарцинома легких, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак кожи, карцинома эпителиальных клеток, рак шейки матки, рак яичников, рак кишечника, рак носоглотки, рак мозга, рак кости, рак пищевода, меланин опухоль, рак почки, рак полости рта и тому подобное.

Термины "предотвращающий", "предотвращение" или "предотвращать", используемые здесь, включают в себя уменьшение возможности возникновения, или ухудшения заболевания, или состояния пациента.

Термин "лечение" и другие аналогичные синонимы, используемые здесь, включают следующие значения:

- (i) предотвращение возникновения заболевания у млекопитающего, особенно когда млекопитающее восприимчиво к заболеванию, но не было диагностировано как имеющее заболевание;
- (ii) ингибирование заболевания, т.е. сдерживание его развития;
- (iii) облегчение заболевания, т.е. вызывание уменьшения интенсивности заболевания; или
- (iv) облегчение симптомов, вызванных заболеванием.

Термин "эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество", используемый здесь, относится к количеству по меньшей мере одного препарата или соединения, после его введения, достаточному для облегчения одного и более симптомов заболевания, подлежащего лечению. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин, или любое другое желаемое изменение в биологической системе. Например, "эффективное количество" для лечения является количеством композиции, включающей в себя соединение, описанное здесь, которое требуется для обеспечения значительного облегчения клинического состояния. Эффективное количество, подходящее для любого конкретного случая, может быть определено с использованием таких методов, как тестирование повышения дозы.

Используемые здесь термины "введение", "вводить", "вводимый" и тому подобное относятся к методу, способному доставлять соединение или композицию в желаемый участок для биологического действия. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, пероральный путь, дуоденальный путь, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, интраперитонеальную, внутримышечную, внутриартериальную инъекцию или инфузию), местное введение и ректальное введение. Способы введения соединений и методы, описанные здесь, хорошо известны специалистам в данной области, например, описанные в Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa. В предпочтительном варианте соединения и композиции, обсуждаемые здесь, вводятся перорально.

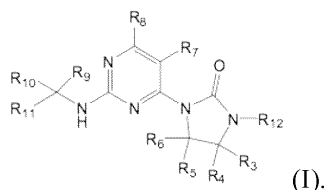
Используемые здесь термины "Фармацевтическая комбинация", "лекарственная комбинация", "комбинированные лекарства", "применение других методов лечения", "введение других терапевтических препаратов" и тому подобные означают фармацевтическое лечение, полученное смешиванием или объединением более одного активного ингредиента, он включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" относится к одновременному введению по меньшей мере одного соединения, описанного здесь, и по меньшей мере одного синергического препарата в пациента в форме единого целого или единой лекарственной формы. Термин "нефиксированная комбинация" относится к одновременному введению, объединению или последовательному введению с разными интервалами по меньшей мере одного из описанных здесь соединений и по меньшей мере одного из синергического препарата в пациента в виде отдельных объектов. Они также применяются в коктейльной терапии, например, при введении трех и более активных ингредиентов.

Специалистам в данной области также будет понятно, что в способах, описанных ниже, функциональные группы промежуточного соединения могут нуждаться в защите подходящей защитной группой. Такие функциональные группы включают гидроксильную группу, аминогруппу, тиольную группу и карбоксильную группу. Подходящие гидроксизащитные группы включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенил-силил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и тому подобное. Подходящие защитные группы для амина, гуанила и гуанидила включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и тому подобное. Подходящие тиольные защитные группы включают $-C(O)-R$ (где R представляет собой алкил, арил или аралкил), p -метоксибензил, тритил и тому подобное. Подходящие карбоксизащитные группы включают алкильные, арильные или аралкиловые сложные эфиры.

Защитные группы могут быть введены и удалены в соответствии со стандартными методами, известными специалистам в данной области и описанными здесь. Использование защитных групп подробно описано в Greene T. W. и P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley. Защитная группа также может быть полимерной смолой.

Соединение формулы I

В настоящем изобретении предложено соединение формулы I, его стереоизомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль:



где R_3 и R_4 независимо выбраны из H, D, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила;

или R_3 и R_4 вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, или R_3 и R_4 вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} эпоксиалкил;

R_5 и R_6 , каждый независимо, выбраны из H, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

или R_5 и R_6 вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

R_7 и R_8 , каждый независимо, выбраны из H, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила;

R_9 выбран из H, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила;

R_{10} замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил;

или R_9 и R_{10} вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

R_{11} выбран из замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{5-10} гетероарила;

где C_{5-10} гетероарил содержит 1-4 гетероатома, выбранных из N, O или S; а

термин "замещенный" означает имеющий один или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителя, выбранных из Группы A;

заместители группы A выбраны из группы, состоящей из H, D, галогена, замещенного или незаме-

щённого C_{1-6} алкила, замещённого или незамещённого C_{3-8} циклоалкила, замещённого или незамещённого C_{1-4} алкоксила, замещённого или незамещённого C_{6-10} арила, замещённого или незамещённого C_{5-10} гетероарила, замещённого или незамещённого C_{6-10} арилоксила, $-C(O)NHRa'$, где Ra' выбран из замещённого или незамещённого C_{1-6} алкила, замещённого или незамещённого C_{3-8} циклоалкила;

для R_3-R_{10} , R_{12} термин "замещенный" означает имеющий один или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителя, выбранных из Группы В;

заместители Группы В выбраны из группы, состоящей из H, D, галогена, замещённого или незамещённого C_{1-6} алкила, $-OH$, замещённого или незамещённого C_{1-4} алкоксила, 3-8 членной циклической углеводородной группы, аминогруппы или нитрогруппы;

и для заместителей Группы А и Группы В термин "замещенный" означает имеющий один или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителя, выбранных из группы, состоящей из D, галогена, C_{1-6} алкила, трифлорметила, amino, нитро, $-OH$.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_3 и R_4 вместе с соединенным с ними атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_3 и R_4 вместе с соединенным с ними атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_3 выбран из группы, состоящей из H, D и метила.

В другом предпочтительном варианте R_4 представляет собой H, D или метил.

В другом предпочтительном варианте R_5 представляет собой H или метил.

В другом предпочтительном варианте R_6 представляет собой H, замещенную или незамещенную C_{1-4} алкильную группу, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил, замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил.

В другом предпочтительном варианте R_6 представляет собой метил, 1-гидроксиэтил, галогенэтил, изопропил, фенил или циклопропил.

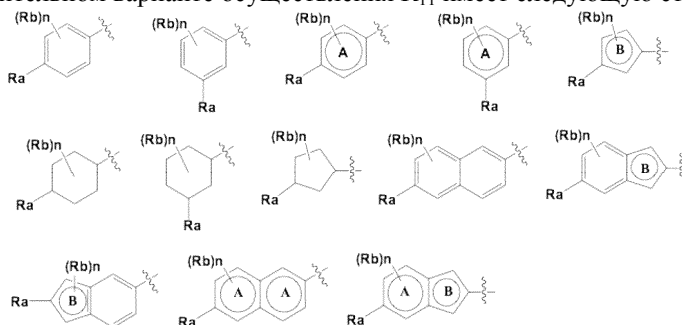
В другом предпочтительном варианте осуществления R_5 и R_6 вместе с соединенным с ними атомом углерода образуют замещенный или незамещенный пятичленный циклоалкил.

В другом предпочтительном варианте R_9 представляет собой H или метил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_{10} представляет собой метил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R_9 и R_{10} вместе с атомом углерода, соединяющимся с ними, образуют замещенный или незамещенный 3-8-членный циклоалкил или гетероцикл, предпочтительно 3-6-членный циклоалкил, более предпочтительно трехчленное кольцо.

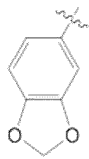
В другом предпочтительном варианте осуществления R_{11} имеет следующую структуру:



где кольцо А является замещенным или незамещенным C_{5-10} гетероарилем, содержащим от 1-3 гетероатомов,

кольцо В является замещенным или незамещенным C_{5-10} гетероарилем, содержащим 1-4 гетероатома, в котором гетероатом выбран из N, O и S;

R_a выбран из: H, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{5-10} гетероарила, замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила C_{5-8} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арилокси, $-C(O)NHRa'$,



где Ra' выбран из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила;

R_b выбран из H, галогена, $-CN$, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила,

n является 0, 1, 2 или 3.

В другом предпочтительном воплощении кольцо А является шестичленным гетероарилом, имеющим 1-3 гетероатома.

В другом предпочтительном воплощении кольцо В - пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома.

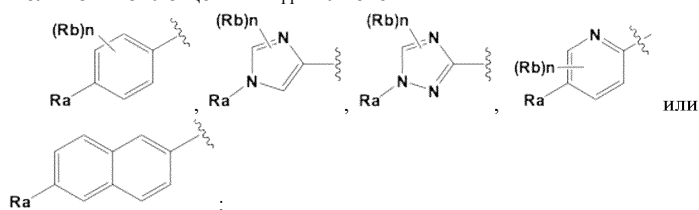
В другом предпочтительном воплощении R₁₁ выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆₋₁₀арила, замещенного или незамещенного C₅₋₁₀гетероарила.

В другом предпочтительном воплощении R₁₁ - 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома.

В другом предпочтительном воплощении 5-6-членный гетероцикл является ароматическим гетероциклом.

В другом предпочтительном воплощении замещенный или незамещенный C₆₋₁₀арил и замещенный или незамещенный C₅₋₁₀гетероарил каждый независимо является моноциклическим, бициклическим или трициклическим.

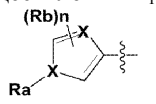
В другом предпочтительном воплощении R₁₁ является



где Ra и Rb определены выше и n является 1, 2 или 3.

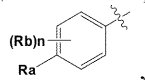
В другом предпочтительном варианте осуществления R₁₁ выбран из группы, состоящей из замещенного имидазолила, замещенного фенила, замещенного триазолила, замещенного пиридила.

В другом предпочтительном варианте осуществления R₁₁ является



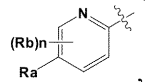
где X является N, и Ra, Rb и n такие, как определены выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления R₁₁



где Ra, Rb и n, как определены выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления R₁₁



где Ra, Rb и n, как определены выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления заместители Группы В означают один или несколько (например, 1-3) заместителей, выбранных из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₃алкила, -ОН, C₁₋₃алкокси, 3-8-членной циклической углеводородной группы, аминогруппы, нитрогруппы.

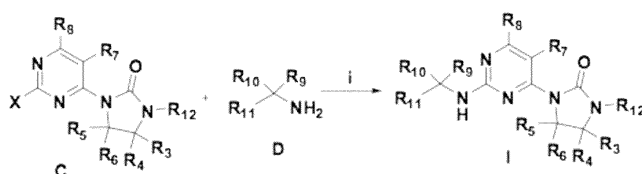
В другом предпочтительном варианте C₆₋₁₀арил выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пирозолила, тиазолила, имидазолила, изоксазолила или оксазолила.

Получение соединения формулы I

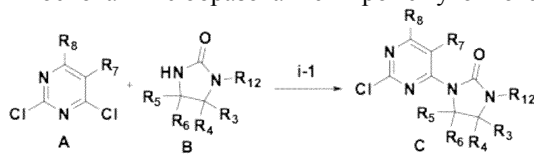
Следующие схемы реакций иллюстрируют способ получения соединения формулы I, его стереоизомера или смеси, или фармацевтически приемлемой соли, где каждая группа является такой, как описано выше в модификациях соединения формулы I. Следует понимать, что в следующих схемах реакций комбинации заместителей и/или переменных в формуле являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений. Следует также понимать, что другие общие формулы, например, как общая формула (Ia), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ia-4), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3), (Ib-4) и другие соединения формулы I, конкретно описанные здесь, могут быть получены специалистами в области органической химии способами, описанными здесь (модифицируют синтетические параметры, как необходимо, путем применения подходящих замещенных исходных материалов и с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области) или известными методами.

В настоящем изобретении предлагается метод получения соединения, включающий стадии:

(i) в отсутствие растворителя промежуточное соединение С и промежуточное соединение D подвергают реакции замещения с помощью нагревания с получением соединения I, и R₃-R₁₂ являются такими, как определено выше, и X представляет собой галоген,



В другом предпочтительном воплощении перед стадией (i) способ дополнительно включает стадию (i-1): в инертном растворителе промежуточное соединение А и промежуточное соединение В подвергают реакции замещения в присутствии основания с образованием промежуточного соединения С



где R₃-R₁₂ являются такими, как определено выше.

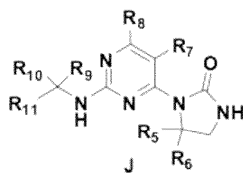
В другой предпочтительной модификации инертный растворитель выбирают из группы, состоящей из дихлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диоксана, ДМФА, ацетонитрила, ДМСО, N-метил-2-пирролидон, ТГФ или их комбинаций.

В другой предпочтительной модификации основание включает в себя органическое основание и неорганическое основание.

В другой предпочтительной модификации органическое основание выбирают из группы, состоящей из триэтиламина, диизопропилэтиламина или их комбинаций.

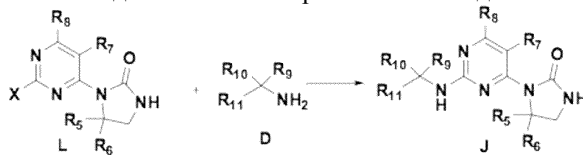
В другой предпочтительной модификации неорганическое основание выбирают из группы, состоящей из гидроксида натрия, карбоната калия, карбоната натрия, карбоната цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, бистриметил-силиламид лития, диизопропиламид лития, бутиллитий или их комбинаций.

В другой предпочтительной модификации соединение формулы I представляет собой соединение формулы J



где R₅-R₁₁ являются такими, как определено выше.

В другой предпочтительной модификации на стадии (i) промежуточное соединение L подвергают взаимодействию с промежуточным соединением D с образованием соединения формулы J



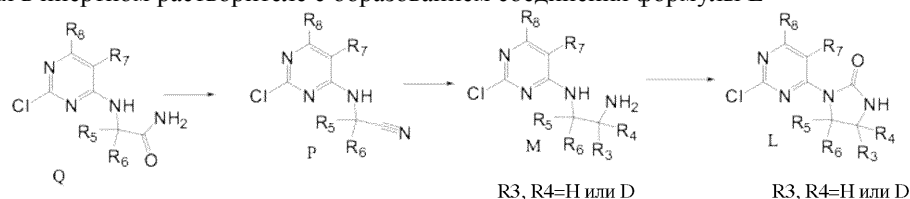
где каждая группа является такой, как определено выше.

В другой предпочтительной модификации перед стадией (i) метод дополнительно включает в себя этапы:

(i-1a) взаимодействие соединения формулы Q с дегидратирующим агентом (предпочтительно трифосгеном, трифторуксусным ангидридом, уксусным ангидридом) в инертном растворителе с образованием соединения формулы P,

(i-1b) взаимодействие соединения формулы P с восстановителем N (предпочтительно алюмогидридом лития, алюмодейтеридом лития, боргидридом натрия, бороводородом, водородом/палладированный уголь, дейтерием/палладированный уголь) в инертном растворителе с образованием соединения формулы M и

(i-1c) взаимодействие соединения формулы M с трифосгеном или карбонилдиимидазолом в присутствии основания в инертном растворителе с образованием соединения формулы L



где каждая группа является такой, как определено выше.

Основные преимущества изобретения

1. Получение соединения формулы I.
2. Получение фармацевтической композиции новой структуры для профилактики и лечения заболеваний, связанных с мутацией IDH.

3. Разработка простого и эффективного способа получения соединения формулы I.

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано со ссылкой на конкретные примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстрации изобретения, но не для ограничения объема изобретения. Экспериментальные методы без особых условий, описанных в следующих примерах, обычно выполняются в обычных условиях или в соответствии с инструкциями по изготовлению. Если не указано иное, части и процентное содержание рассчитываются по весу.

В каждом примере используются:

Прибор LCMS: Pump Agilent 1100

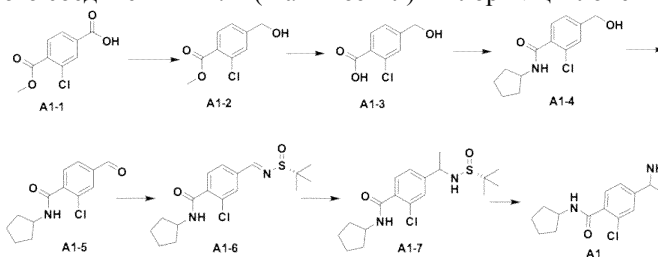
УФ-детектор: Agilent 1100 DAD

Масс-спектрометр: API 3000

Хроматографическая колонка: Waters sunfire C18, 4,6×50 мм, 5 мкм

Подвижная фаза: А-ацетонитрил В-Н₂O (0,1% фузидовой кислоты)

Синтез промежуточного соединения A1: 4-(1-аминоэтил)-2-хлор-N-циклопентилбензамид



Стадия 1: Синтез метил 2-хлор-4-(гидроксиметил)бензоата (A1-2)

В атмосфере сухого азота соединение A1-1 (1,00 г, 4,67 ммоль) и 20 мл сухого тетрагидрофурана последовательно добавляли в 50 мл одnogорлую колбу и затем добавляли 10 мл борантетрагидрофурана (9,34 мл, 9,34 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную массу охлаждали до 0°C и медленно добавляли 5 мл воды для гашения реакции, затем реакционную массу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и, после выпаривания, очищали через колонку с силикагелем с получением бесцветного маслянистого соединения (A1-2) (756 мг, выход: 81,0%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.84 (9s, 3H).

Стадия 2: Синтез 2-хлор-4-(гидроксиметил)бензойной кислоты (A1-3)

Соединение A1-2 (400 мг, 2,0 ммоль), гидроксид натрия (240 мг, 6 ммоль) и 10 мл метанола последовательно добавляли в 25 мл одnogорлую колбу и нагревали до 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции растворитель выпарили и добавили 30 мл 2N HCl, для экстракции использовали этилацетат (30 мл × 2), органическую фазу собирали. Полученный продукт сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества (A1-3) (350 мг, выход: 94,1%).

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.53 (brs, 1H), 5.44 (brs, 1H), 4.55 (s, 2H).

Стадия 3: Синтез 2-хлор-N-циклопентил-4-(гидроксиметил)бензамид (A1-4)

Соединение A1-3 (350 мг, 1,88 ммоль), цикlopентиламин (80 мг, 1,88 ммоль), НАТУ (859 мг, 2,26 ммоль), триэтиламин (380 мг, 3,76 ммоль) и 10 мл N,N-диметилформамида последовательно добавляли в сухую 50 мл одnogорлую колбу, перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакции реакционную смесь добавили к 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2), органическую фазу собирали, полученный продукт сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией с получением желтого маслянистого продукта (A1-4) (390 мг, выход: 82,0%).

LCMS: m/z 254.3 [M+H]⁺; RT=1,1 min.

Стадия 4: Синтез 2-хлор-N-циклопентил-4-формальдегид-бензамид (A1-5)

Соединение (A1-4) (390 мг, 1,54 ммоль), 10 мл дихлорметана и реагент Десса-Мартина (784 мг, 1,85 ммоль) последовательно добавляли в сухую 50 мл одnogорлую колбу, перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, фильтровали от полученных твердых веществ, фильтрат выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением бледно-желтого твердого вещества (A1-5) (300 мг, выход: 77,7%).

LCMS: m/z 252.2 [M+H]⁺; RT=1,0 min.

Стадия 5: Синтез (R,E)-4-((трет-бутилсульфонимид)метил)-2-хлор-N-циклопентилбензамид (A1-6)

Соединение A1-5 (300 мг, 1,2 ммоль), (R)-трет-бутилсульфенамид (145 мг, 1,2 ммоль), карбонат цезия (780 мг, 2,4 ммоль) и 15 мл 1,2-дихлорэтана последовательно добавляли в сухую 50 мл трехгорлую колбу и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем реакционную массу охладили до комнатной температуры, добавили 5 мл воды, органическую фазу отделили, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением белого твердого (A1-6) (339 мг, выход: 80,0%).

LCMS: m/z 355,2 $[M+H]^+$; RT=1,5 min.

Стадия 6: Синтез 2-хлор-N-циклопентил-4-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфонамид)этил)бензамид (A1-7)

В атмосфере сухого азота, соединение A1-6 (339 мг, 0,95 ммоль) и 5 мл сухого тетрагидрофурана последовательно добавляли в 20 мл трехгорлую колбу, охладили до -70°C в сухом ледяном ацетоне, и по каплям добавляли метиллитий (0,7 мл, 1,14 ммоль). После выдерживания при низкой температуре в течение 1 ч, реакционную массу гасили 5 мл насыщенного раствора хорида аммония, экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 2), органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтруют. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением желтого маслянистого продукта A1-7 (246 мг, выход: 69,9%).

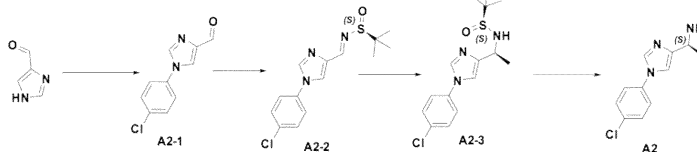
LCMS: m/z 370,2 $[M+H]^+$; RT=1,7 min.

Стадия 7: Синтез 4-(1-аминоэтил)-2-хлор-N-циклопентилбензамид (промежуточное соединение A1)

Соединение A1-7 (246 мг, 0,66 ммоль), 5 мл метанола и 2 мл концентрированной соляной кислоты последовательно добавляли в 50 мл одnogорлую колбу, реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После выпаривания добавили 15 мл дихлорметана и 10 мл 2N водного раствора гидроксида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с выделением бледно-желтой жидкости (130 мг, выход: 74,2%).

LCMS: m/z 267,3 $[M+H]^+$; RT=0,3 min.

Синтез промежуточного продукта A2: (S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин



Стадия 1: Синтез 1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-формальдегид (A2-1)

1H-имидазол-4-формальдегид (5,0 г, 52,03 ммоль, 1,0 экв), 1-хлор-4-йодбензол (18,6 г, 78,05 ммоль, 1,5 экв), карбонат цезия (34,0 г, 104,06 ммоль, 2,0 экв), йодид меди (500 мг, 2,60 ммоль, 0,05 экв), транс-(1R,2R)-N,N'-диметил 1,2-циклогексан диамин (1,5 г, 10,04 ммоль, 0,2 экв) и N,N-диметилформамид (100 мл) последовательно добавляли в сухую 250 мл трехгорлую колбу при комнатной температуре, воздух в системе заменяли азотом 3 раза и реакционную массу перемешивали при 110°C в течение 19 ч в атмосфере азота. После завершения реакции, реакционную массу охладили до 0°C , добавили насыщенный водный раствор хлорида аммония (500 мл), экстрагировали этилацетатом (1200 мл), органическую фазу сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали через колонку с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с выделением продукта 1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-формальдегид (6,0 г, желтое твердое вещество), выход 56%.

LCMS: m/z 207,2 $[M+H]^+$; RT=1,327 min;

Стадия 2: Синтез промежуточного соединения: (S)-N-((1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфенамид (A2-2)

Промежуточное соединение (A1-2) (1,0 г, 4,83 ммоль, 1,0 экв), (S)-(+)-трет-бутилсульфинамид (880,0 мг, 7,26 ммоль, 1,5 экв), карбонат цезия (3,67 г, 9,66 ммоль, 3,0 экв) и 1,2-дихлорэтан (30 мл) последовательно добавляли в сухую 100 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре, перемешивали при 80°C в течение 18 часов в атмосфере азота. После завершения реакции, реакционную массу охладили до 0°C , добавили насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл), реакционную массу экстрагировали дихлорметаном (300 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали через колонку с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с выделением продукта (R,Z)-N-((1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил) метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,20 г, желтое твердое вещество), выход 81%.

LCMS: m/z 310,1 $[M-43]^+$; RT=1,61 min;

^1H NMR (D₆-DMSO, 400 MHz): δ 8,55(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,40(s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 2H), 1,17(s, 9H).

Стадия 3: Синтез (S)-N-((S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (A2-3)

Промежуточное соединение (A1-3) (1,20 г, 3,29 ммоль, 1,0 экв) и дихлорметан (50 мл) добавляли в

сухую 250 мл трехгорлую колбу при комнатной температуре, воздух в системы заменяли азотом 3 раза, реакционную смесь охладили до -78°C в бане с сухим ледяным ацетоном, медленно добавляли метилмагнийбромид (1,4 М, 11 мл, 16,45 ммоль, 5,0 экв) и перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл), полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, выпаривали при пониженном давлении с получением сырого продукта (S)-N-((S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,5 г, желтая маслянистая жидкость), выход 100%.

LCMS: m/z 326,2 $[\text{M}-43]^+$; $\text{RT}=1,10$ min.

Стадия 4: Синтез (S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин (промежуточное соединение A2)

Промежуточное соединение (A1-4) (15 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв.), метанол (10 мл) и концентрированную соляную кислоту (5 мл) последовательно добавляли в 100 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную жидкость выпаривали при пониженном давлении для удаления метанола, остаток разбавляли водой (30 мл), значение pH доводили до 10 с помощью 3М водного раствора гидроксида натрия, полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (200 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением продукта (S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламина (900 мг, желтая маслянистая жидкость), выход 88%.

LCMS: m/z 205,2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; $\text{RT}=0,86$ min.

Промежуточные соединения A38, A41, A42, A43, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A54, A57, A58 были получены с использованием аналогичных исходных материалов с использованием процесса, описанного выше.

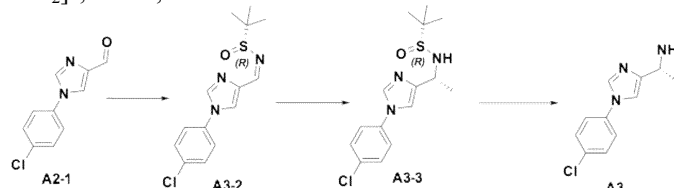
Номер промежуточного соединения	Название	Структурная формула	Данные анализа
Промежуточное соединение A38	(S)-1-(1-(3-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 205.2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$, $\text{RT}=0,79$ min
Промежуточное соединение A41	(S)-1-(1-(3-циклопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 211.2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$, $\text{RT} = 0,85$ min.
Промежуточное соединение A42	(S)-1-(1-(3-изопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 213.2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$, $\text{RT} = 0,76$ min.
Промежуточное соединение A43	(S)-1-(1-(4-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 185.1 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$, $\text{RT} = 0,84$ min.

Промежуточное соединение A45	(S)-1-(1-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 223.2 [M-NH2] ⁺ , RT = 1,03 min.
Промежуточное соединение A46	(S)-1-(1-(4-трифторметилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 239.1 [M-NH2] ⁺ , RT = 1,15 min.
Промежуточное соединение A47	(S)-1-(1-(3-трифторметилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 239.1 [M-NH2] ⁺ , RT = 0,82 min.
Промежуточное соединение A48	(S)-1-(1-(3,5-дихлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 239.0 [M-NH2] ⁺ , RT = 1,10 min.
Промежуточное соединение A49	(S)-1-(1-(3,4-дихлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 239.0 [M-NH2] ⁺ , RT = 1,05 min.
Промежуточное соединение A50	(S)-1-(1-(4-циклопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 228.4 [M+H] ⁺ , RT = 1,05 min.
Промежуточное соединение A51	(S)-1-(1-(3-фтор-4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 223.2 [M-NH2] ⁺ , RT = 0,84 min.
Промежуточное соединение A52	(S)-1-(1-(3-метокси-4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 235.2 [M-NH2] ⁺ , RT = 0,71 min.
Промежуточное соединение A54	(S)-1-(1-(4-изопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 213.2 [M-NH2] ⁺ , RT = 0,78 min.
Промежуточное соединение A57	(S)-1-(1-(4-хлорфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 218.9 [M-NH2] ⁺ , RT = 0,66 min.
Промежуточное соединение A58	(S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 189.1 [M-NH2] ⁺ , RT = 0,89 min.

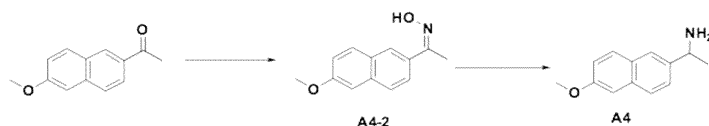
Синтез промежуточного соединения A3: (R)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин

Ссылаясь на способ синтеза промежуточного соединения A2, A3-2 можно получить, используя на первой стадии (R)-(+)-трет-бутилсульфинамид. Такую же процедуру можно использовать для получения промежуточного соединения A3.

LCMS: m/z 205,2 [M-NH₂]⁺; RT=0,86 min.



Синтез промежуточного соединения A4: 1-(6-метоксинафталин-2-ил)этил-амин



Стадия 1: Синтез 1-(6-метоксинафталин-2-ил)этанон оксим (A4-2)

1-(6-метоксинафталин-2-ил)этанон (600 мг, 3,00 ммоль, 1,0 экв.), гидрохлорид гидроксиламина (625 мг, 8,99 ммоль, 3,0 экв.) и метанол (15 мл) последовательно добавляли в сухую 100 мл одногорлую колбу и перемешивали в течение 4 ч при 50°C в атмосфере азота. После того, как продукт был обнаружен с помощью ТСХ, реакционную массу выливали в ледяную воду (200 мл), фильтровали и сушили с получением продукта 1-(6-метоксинафталин-2-ил)этанон оксима (600 мг, белого твердого вещества), выход 93%.

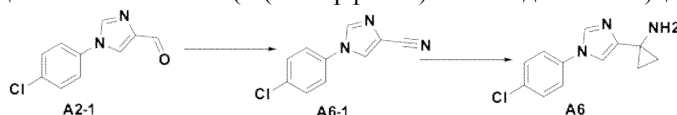
Стадия 2: Синтез 1-(6-метоксинафталин-2-ил)этиламин (промежуточное соединение A4)

1-(6-метоксинафталин-2-ил)этанон оксим (600 мг, 2,79 ммоль, 1,0 экв.), никель Ренея (2,0 г) и метанол (15 мл) последовательно добавляли в сухую 100 мл одногорлую колбу и перемешивают в течение 16 часов при 80°C в атмосфере азота. После того, как продукт был обнаружен с помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии, реакционную массу фильтровали, фильтрат вылили в воду (200 мл), экстрагировали дихлорметаном (200 мл), сушили, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением продукта 1-(6-метоксинафталин-2-ил)этиламина (500 мг, белого твердого вещества), выход 89%. LCMS: m/z 185,3 [M-NH₂]⁺; RT=0,825 min.

Промежуточные соединения A5, A7 были получены с использованием различных кетонов в качестве исходного материала с использованием вышеуказанных процедур.

Номер промежуточного соединения	Название	Структурная формула	Данные анализа
Промежуточное соединение A5	1-(1,1'-бифенил-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 182,1 [M-NH ₂] ⁺ ; RT=0,672 min.
Промежуточное соединение A7	1-(4-феноксифенил)этиламин		LCMS: m/z 214 [M+H] ⁺ ; RT=1,035min.

Промежуточное соединение A6: Синтез (1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин



Стадия 1: Синтез (4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-карбонитрил (A6-1)

Соединение A2-1 (1,236 г, 6 ммоль) растворяли в пиридине (30 мл) и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (626 мг, 9 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли уксусный ангидрид (1,224 г, 12 ммоль) и реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции добавили 30 мл этилацетата. Органическую фазу последовательно промывали водой (50 мл × 1) и насыщенным раствором соли (60 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (этилацетат : петролейный эфир = 1:8) с получением продукта 1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-карбонитрил (1,1 г, белого твердого вещества). Выход 90,1%.

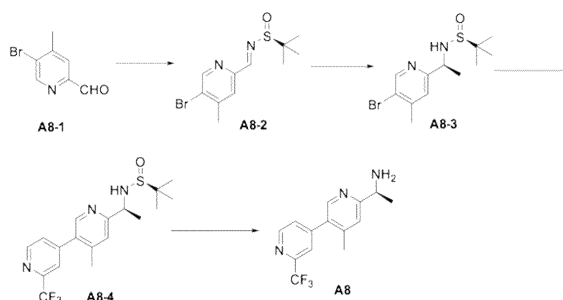
LCMS: m/z 204,1 [M+H]⁺; RT=0,63 min.

Стадия 2: Синтез (1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин (промежуточное соединение A6)

Соединение A6-1 (1,34 г, 6,6 ммоль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (30 мл), добавляли тетраизопропилтитанат (3,75 г, 13,2 ммоль) при комнатной температуре, затем медленно по каплям добавляли этилмагнийбромид (13,2 мл, 39,6 ммоль) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили эфират трехфтористого бора (1,6 мл, 13,2 ммоль). Реакцию проводили в течение 1,5 ч при комнатной температуре. 1Н водный раствор гидроксида натрия добавляли до pH=8 в ледяной бане. После завершения реакции экстрагировали 50 мл этилацетата. Органическую фазу последовательно промывали водой (50 мл × 1) и насыщенным раствором соли (60 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (метанол : дихлорметан = 1: 40) с получением продукта 1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин (700 мг, желтая жидкость), выход 45%.

LCMS: m/z 234,1 [M+H]⁺; RT=1,07 min.

Синтез промежуточного соединения A8: (S)-1-(4-метил-2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридил]-6-ил)этиламин



Стадии 1 и 2: A8-3 получали в соответствии со второй и третьей стадиями для промежуточного соединения A2. LCMS: m/z 318,2/321,2 $[M+H]^+$; RT=1,42 min.

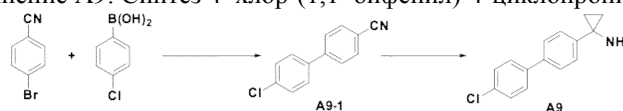
Стадия 3: A8-3 (779 мг, 2,44 ммоль), (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридин (1 г, 3,66 ммоль), карбонат натрия (517 мг, 4,88 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (89 мг, 0,12 ммоль) добавляли в сухую 100 мл трехгорлую колбу, затем добавили 15 мл 1,4-диоксана, воздух в системе три раза заменяли азотом, проводили реакцию при 90°C в течение ночи, затем добавили некоторое количество воды, трижды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 5:1). Получили продукт A8-4 (600 мг, желтое масло), выход 64%. LCMS: m/z 386,3 $[M+H]^+$; RT=1,14 min.

Стадия 4: A8 получали в соответствии с четвертой стадией для промежуточного соединения A2. LCMS: m/z 282,3 $[M+H]^+$; RT=0,72 min.

Промежуточное соединение A10 было получено с использованием аналогичного исходного материала с использованием вышеописанной методики.

Номер промежуточного соединения	Название	Структурная формула	Данные анализа
Промежуточное соединение A11	(S)-1-(2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридил]-6-ил)этиламин		LCMS: m/z 268.1 $[M+H]^+$, RT = 0,71 min.
Промежуточное соединение A64	(S)-1-(5-(3-хлорфенил)пиридин-2-ил)этиламин		LCMS: m/z 232.1 $[M+H]^+$, RT = 0,79 min.
Промежуточное соединение A65	(S)-1-(5-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-ил)этиламин		LCMS: m/z 266.1 $[M+H]^+$, RT = 0,85 min.

Промежуточное соединение A9: Синтез 4'-хлор-(1,1'-бифенил)-4-циклопропиламин



Стадия 1: Синтез 4'-хлор-(1,1'-бифенил)-4-карбонитрил (A9-1)

П-бромбензилцианид (2,18 г, 12 ммоль), п-хлорфенилбориновую кислоту (2,8 г, 18 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (0,88 г, 1,2 ммоль), карбонат калия (3,32 г, 24 ммоль), 1,4-диоксан (40 мл) и воду (10 мл) последовательно добавляли в сухую 100-мл круглодонную колбу при комнатной температуре. Азот закачивали и вентилировали 3 раза. Реакционную массу нагревали до 90°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с использованием хроматографической колонки (петролейный эфир : этилацетат = 10:1) с получением продукта 4'-хлор-(1,1'-бифенил)-4-карбонитрила (2 г, белого твердого вещества), выход 80%.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.74 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8,4 Hz, 2H).

Стадия 2: Синтез 4'-хлор-(1,1'-бифенил)-4-циклопропиламин (A9)

Соединение A9-1 (400 мг, 1,88 ммоль), диэтиловый эфир (10 мл), тетраизопропоксид титана (568 мг, 2 ммоль) и этилмагнийбромид (500 мг, 3,76 ммоль) последовательно добавляли в сухую 100 мл трехгорлую колбу при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Температуру повышали до комнатной температуры в течение 1 ч. Добавляли эфират трехфтористого бора (534 мг, 3,76 ммоль) при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем добавили 1М водный раствор гидроксида натрия, чтобы довести pH до 8 на ледяной бане, реакционную массу экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл). Органическую фазу собирали, промывали насыщенным раствором соли (20 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с использованием хроматографической колонки (дихлорметан : метанол = 10: 1) с получением продукта 4'-хлор-(1,1'-бифенил)-4-циклопропиламина (100 мг, желтое твердое вещество), выход 22%.

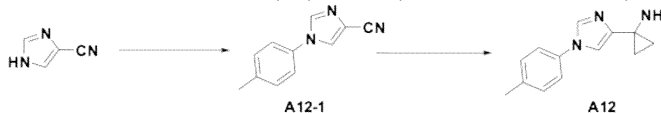
LCMS: m/z 227,0 [M-NH₂]⁺; RT=0,837 min.

Промежуточное соединение A11 было получено с использованием аналогичного исходного материала с использованием вышеприведенной процедуры.

Номер промежуточного соединения	Название	Структурная формула	Данные анализа
Промежуточное соединение A11	1-(5-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 245.1 [M+H] ⁺ , RT = 0,89 min.
Промежуточное соединение A30	1-(2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридил]-6-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 280.2 [M+H] ⁺ , RT=0,753 min (2,00 min)

1-(2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-6-ил)циклопропан-1-амин

Синтез промежуточного соединения A12: 1-(1-(п-толил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин



Стадия 1: Синтез 1-(п-толил)-1H-имидазол-4-карбонитрил (A12-1)

Цианимидазол (2,50 г, 26,86 ммоль), сухой N,N-диметилформамид (40 мл), 1-йод-4-метилбензол (8,78 г, 40,29 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,38 г, 2,69 ммоль), иодид меди (0,51 г, 2,69 ммоль) и карбонат цезия (17,50 г, 53,72 ммоль) последовательно добавляли в сухую 250 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре. Азот закачивали и вентилировали 3 раза. Реакционную массу нагревали до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 200 мл воды и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органическую фазу собирали, промывали насыщенным раствором соли (150 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с использованием хроматографической колонки (петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением продукта 1-(п-толил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (2,20 г, твердое вещество почти белого цвета), выход 44,7%.

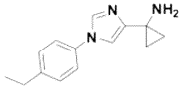
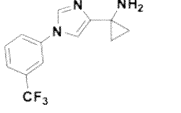
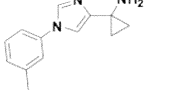
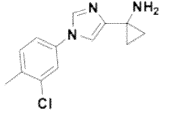
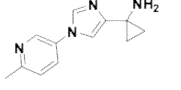
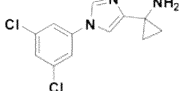
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,71 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,59-7,58 (d, J=6,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J=6,4 Hz, 2H).

Стадия 2: Синтез 1-(1-(п-толил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин (A12)

Соединение A12-1 (500 мг, 2,73 ммоль), толуол (10 мл), диэтиловый эфир (10 мл), тетраизопропоксид титана (0,97 мл, 3,28 ммоль) и этилмагнийбромид (2,28 мл, 6,83 ммоль) последовательно добавляли в сухую 100 мл трехгорлую колбу при -70°C и выдерживали при -70°C в течение 15 мин. Температуру повышали до 20°C при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли эфират трехфтористого бора (0,67 мл, 5,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавили 1Н водный раствор гидроксида натрия, чтобы довести pH до 8 на ледяной бане. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с использова-

нием хроматографической колонки (дихлорметан : метанол = 10:1) с получением продукта 1-(1-(п-толил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламина 4 (290 мг, желтый масло), выход 49,8%. LCMS: m/z 214,3 $[M+H]^+$; RT=0,28 min (2,00 min).

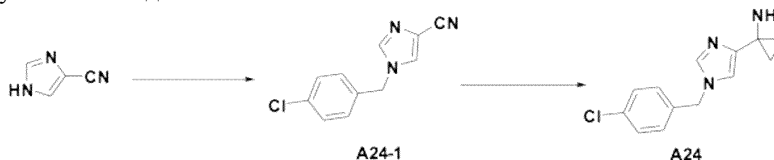
Промежуточные соединения A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A26, A29, A31, A33, A34, A35, A37, A39, A40, A62 были получены с использованием аналогичных исходных материалов с использованием вышеуказанных методов.

Номер промежуточного соединения	Название	Структурная формула	Данные анализа
Промежуточное соединение A13	1-(1-(4-этилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 228.2 $[M+H]^+$; RT=0,78 min
Промежуточное соединение A14	1-(1-(3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 268.2 $[M+H]^+$, RT = 0,98 min.
Промежуточное соединение A15	1-(1-(1-толил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 214.2 $[M+H]^+$, RT = 0,71 min.
Промежуточное соединение A16	1-(1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 248.1 $[M+H]^+$, RT = 0,85 min.
Промежуточное соединение A17	1-(1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропан-1-амин		LCMS: m/z 215.2 $[M+H]^+$, RT = 0,33 min.
Промежуточное соединение A18	1-(1-(3,5-дихлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-циклопропиламин		LCMS: m/z 268,0 $[M+H]^+$, RT = 0,86 min.

Промежуточное соединение A19	1-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-циклопропиламин		LCMS: m/z 251,9 [M+H] ⁺ , RT = 0,68 min.
Промежуточное соединение A20	1-(1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропан-1-амин		LCMS: m/z 215,2 [M+H] ⁺ , RT = 0,33 min.
Промежуточное соединение A21	1-(1-(3-изопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-циклопропиламин		LCMS: m/z 242,1 [M+H] ⁺ , RT = 0,89 min.
Промежуточное соединение A22	1-(1-(3-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 234,1 [M+H] ⁺ , RT = 0,72 min.
Промежуточное соединение A23	1-(1-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 250,2 [M+H] ⁺ , RT = 0,83 min.
Промежуточное соединение A26	1-(1-(3-циклопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-циклопропиламин		LCMS: m/z 240,3 [M+H] ⁺ , RT = 0,83 min.
Промежуточное соединение A29	1-(1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 264,1 [M+H] ⁺ , RT = 0,99 min.
Промежуточное соединение A31	1-(1-(4-циклопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-циклопропиламин		LCMS: m/z 240,2 [M+H] ⁺ , RT = 0,43 min.

Промежуточное соединение A33	1-(1-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 252,2 [M+H] ⁺ , RT = 0,78 min.
Промежуточное соединение A34	1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 244,1 [M+H] ⁺ , RT = 0,58 min.
Промежуточное соединение A35	1-(1-(3-бром-5-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 314,0 [M+H] ⁺ , RT = 0,87 min.
Промежуточное соединение A37	1-(1-(3-бром-5-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 298,2 [M+H] ⁺ , RT = 0,56 min.
Промежуточное соединение A39	1-(1-(5-хлор-2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 252,3 [M+H] ⁺ , RT = 0,79 min.
Промежуточное соединение A40	1-(1-(2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 234,1 [M+H] ⁺ , RT = 0,76 min.
Промежуточное соединение A62	1-(1-(3-бромфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 278,0 [M+H] ⁺ , RT = 0,77 min.

Синтез промежуточного соединения A24:



Стадия 1: Синтез 1-(4-хлорбензил)-1H-имидазол-4-карбонитрил (A24-1)

Цианимидазол (1,00 г, 10,74 ммоль), N,N-диметилформамид (20 мл), 1-(бромметил)-4-хлорбензола (2,65 г, 12,89 ммоль) и карбонат цезия (7,00 г, 21,48 ммоль) последовательно добавляли в сухую 100 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре и нагревали до 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, выливали в 200 мл воды и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографической колонкой (петролейный эфир: этилацетат = 1:1), получали продукт 1-(4-хлорбензил)-1H-имидазол-4-карбонитрил (0,80 г, желтое масло), выход 34,2%.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,46-7,44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7,35-7,33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H).

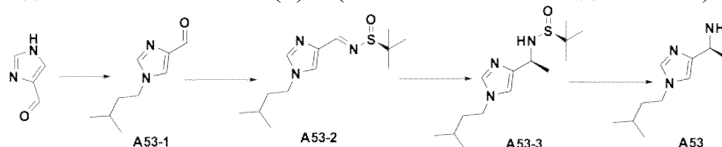
Стадия 2: 1-(1-(4-Хлорбензил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропан-1-амин был получен тем же способом, что и на стадии 2 промежуточного соединения A12.

LCMS: m/z 248,2[M+H]⁺; RT=0,658 min.

Промежуточные соединения A25, A27, A28, A32, A36 получали с использованием аналогичных исходных материалов с использованием вышеуказанной процедуры.

Номер промежуточного соединения	Название	Структурная формула	Данные анализа
Промежуточное соединение A25	1-(1-(циклогексилметил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 220.3 [M+H] ⁺ ; RT=0,57 min
Промежуточное соединение A27	1-(1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 242.3 [M+H] ⁺ ; RT = 0,49 min.
Промежуточное соединение A28	1-(1-(4-метилциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 220.3 [M+H] ⁺ ; RT = 0,47 min.
Промежуточное соединение A32	(1-(1-(циклопентилметил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 206.1 [M+H] ⁺ ; RT = 0,47 min.
Промежуточное соединение A36	1-(1-(4,4-диметилциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропиламин		LCMS: m/z 234.3 [M+H] ⁺ ; RT = 0,76 min.

Промежуточное соединение A53: Синтез (S)-1-(1-изопентил-1H-имидазол-4-ил)этиламин



Стадия 1: Формальдегид имидазола (3,0 г, 31,2 ммоль), 1-бром-3-метилбутан (7,07 г, 46,8 ммоль), карбонат калия (8,6 г, 62,4 ммоль) последовательно добавляли в 250 мл круглодонную колбу, содержащую 100 мл N,N-диметилформамида, при комнатной температуре. Реакционную массу нагревали до 60°C в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали этилацетатом 3 раза (100 мл). Органическую фазу промыли один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и очищали через колонку с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением продукта (желтая маслянистая жидкость) A53-1 (2,402 г, выход 46%).

LCMS: m/z 167,3 [M+H]⁺, t=1,02 min.

Стадия 2: A53-1 (2,4 г, 14,4 ммоль, 1,0 экв.), (S)-трет-бутилсульфинамид (2,1 мг, 17,3 ммоль, 1,2 экв), карбонат цезия (9,4 г, 28,9 ммоль, 2,0 экв) и 1,2-дихлорэтан (40 мл) последовательно добавляли в 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре. Реакционную массу нагревали до 75°C и перемешивали в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную массу выпаривали при пониженном давлении и очищали через колонку с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 2:1) с получением продукта (желтая маслянистая жидкость) A53-2 (2,80 г, выход 72%).

LCMS: m/z 270.3 [M+H]⁺, t=1,19 min.

Стадия 3: A53-2 (1,505 г, 5,59 ммоль, 1,0 экв) и тетрагидрофуран (50 мл) добавляли в сухую 250 мл трехгорлую колбу при комнатной температуре. Воздух системы трижды заменялся азотом и охлаждался до температуры ниже -60°C в ванне с сухим ледяным ацетоном. Метилмагнийбромид (3 M, 9,3 мл) медленно добавляли в атмосфере азота при -60°C и перемешивали при -60°C в течение 2 ч. После завершения реакции добавили воду (10 мл) при -60°C и реакционную массу 3 раза экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и перегоняли при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали через колонку с силикагелем (дихлорметан: метанол = 20:1) с получением продукта (желтая маслянистая жидкость) A53-3 (1,048 г, выход 66%).

LCMS: m/z 286,3 [M+H]⁺, t=0,9 min.

Стадия 4: A53-3 (1,048 г, 3,67 ммоль, 1,0 экв), метанол (10 мл) и концентрированную соляную кислоту (2,5 мл) последовательно добавляли в 100 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре и пе-

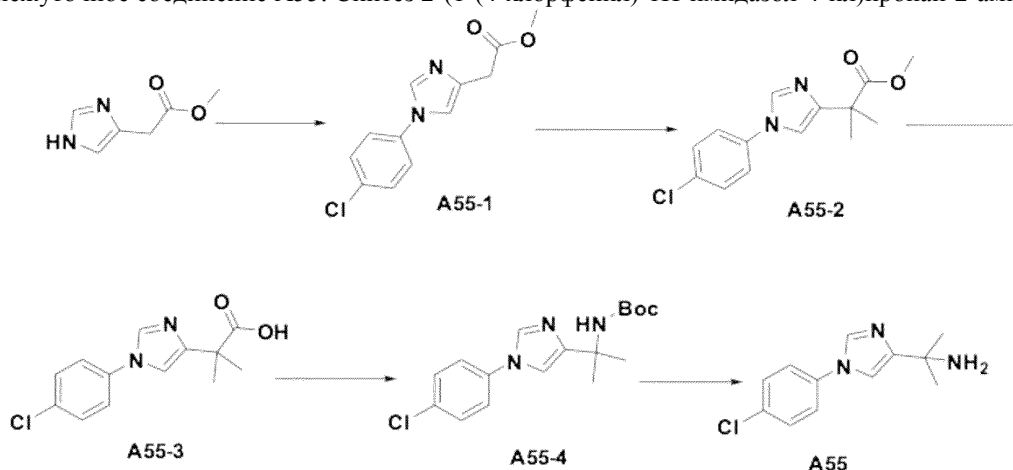
ремешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакции реакционную массу перегоняли при пониженном давлении для удаления метанола. Остаток разбавляли водой (20 мл) и использовали аммиачную воду для доведения значения pH до 10. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Органическую фазу промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и перегоняли под избыточным давлением, получая сырой продукт A53 (206 мг, желтая маслянистая жидкость).

LCMS: m/z 165,4 $[M-NH_2]^+$, $t_r=0,53$ min.

Используя процедуру, описанную выше, промежуточные продукты A44, A56 были получены с использованием аналогичных исходных материалов:

Промежуточное соединение A44	(S)-1-(1-(4,4-диметилциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 222,4 $[M+H]^+$, $RT = 0,48$ min.
Промежуточное соединение A56	((S)-1-(1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)этиламин		LCMS: m/z 213,3 $[M-NH_2]^+$, $t_r=0,23$ min.

Промежуточное соединение A55: Синтез 2-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)пропан-2-амин



Стадия 1: Метилловый эфир имидазол-4-уксусной кислоты (1,00 г, 7,14 ммоль), сухой N,N-диметилформамид (12 мл), 1-хлор-4-иодбензол (2,55 г, 10,71 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,10 г, 0,71 ммоль), иодид меди (0,14 г, 0,71 ммоль) и карбонат калия (0,99 г, 7,14 ммоль) последовательно добавляли в сухую 100 мл одногорлую колбу при комнатной температуре. Азот закачивали и вентилировали 3 раза. Реакционную массу нагревали до 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, вылили в 120 мл воды и экстрагировали этилацетатом (45 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали, используя хроматографическую колонку (петролейный эфир: этил-ацетат = 1: 1) с получением метилового эфира 2-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)ацетата A55-1 (1,00 г, желтое твердое вещество), выход 55,9%.

LCMS: m/z 251,1 $[M+H]^+$; $RT=1,335$ min.

Стадия 2: Соединение A55-1 (1,50 г, 5,98 ммоль) и тетрагидрофуран (40 мл) последовательно добавляли в сухую 100 мл трехгорлую колбу при -70°C, а бис(триметилсилил)амид натрия (17,94 мл, 17,94 ммоль) медленно добавляли по каплям в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Иодметан (2,98 мл, 47,84 ммоль) добавляли к вышеуказанной реакционной системе при -70°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную массу медленно выливали в 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали, используя хроматографическую колонку (петролейный эфир: этилацетат = 1: 1) с получением метилового эфира 2-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-2-метилпропановой кислоты (A55-2) (1,07 г, белое твердое вещество), выход 64,1%.

LCMS: m/z 279,1 $[M+H]^+$; $RT=1,219$ min.

Стадия 3: Соединение A55-2 (1,07 г, 3,84 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл), воду (2 мл) и моногидрат гидроокиси лития (0,48 г, 11,52 ммоль) последовательно добавляли в сухую 25 мл одногорлую колбу при комнатной температуре и нагревали до 50°C в течение 16 ч. После завершения реакции использовали 2 моль/мл водный раствор соляной кислоты для доведения pH до 6. Реакционную массу экстрагиро-

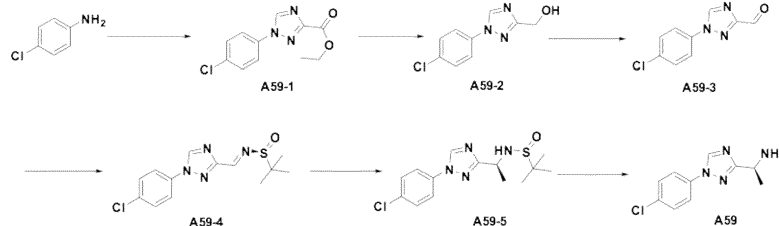
вали этилацетатом (20 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с использованием хроматографической колонки (чистый этилацетат) с получением продукта 2-(1-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-2-метилпропановой кислоты A55-3 (0,70 г, белое твердое вещество), выход 68,6%.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12,12-12,10 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 3H), 1,47 (s, 6H).

Стадия 4: Соединение A55-3 (700 мг, 2,64 ммоль) и трет-бутанол (15 мл), триэтиламин (1,10 мл, 7,92 ммоль) и азидифенил фосфат (0,74 мл, 3,43 ммоль) последовательно добавляли в сухую 50 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре и нагревали до 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную массу выпаривали при пониженном давлении. Сухой продукт очищали, используя хроматографическую колонку (петroleumный эфир : этилацетат = 1:1) с получением продукта трет-бутил(2-(1-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)пропан-2-ил)формиата A55-4 (840 мг, белое твердое вещество), выход 94,6%. LCMS: m/z 336,1 [M+H]⁺; RT=1,155 min.

Стадия 5: Соединение A55-4 (840 мг, 2,50 ммоль), дихлорметан (4 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) последовательно добавляли в сухую 50 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную массу выпаривали при пониженном давлении. Добавили 10 мл воды, и реакционную массу экстрагировали ди-этиловым эфиром (10 мл × 2). Водную фазу доводили до pH=8 с помощью 6 моль/мл водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением продукта 2-(1-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)пропан-2-амин A55 (500 мг, желтое твердое вещество), выход 84,7%. LCMS: m/z 219,3 [M-NH₂]⁺; RT=1,046 min.

Промежуточное соединение A59: Синтез (S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)этиламин:



Стадия 1: П-хлоранилин (6,00 г, 47,03 ммоль), 3 моль/мл водный раствор соляной кислоты (40 мл) последовательно добавляли в сухую 100 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре, нитрит натрия (3,25 г, 47,03 ммоль) в воде (20 мл) медленно добавляли при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Затем медленно добавляли раствор бикарбоната натрия (51,36 г, 61,39 ммоль) в воде (500 мл) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 8 мин. Этил-2-изоцианат (5,85 г, 51,73 ммоль) в метаноле (40 мл) медленно добавляли при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную массу экстрагировали хлороформом: метанолом (9:1, 150 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с использованием хроматографической колонки (петroleumный эфир: этилацетат = 1:1) с получением продукта 1-(4-хлорфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилата A59-1 (8,87 г, желтое твердое вещество), выход 79,4%. LCMS: m/z 252,2 [M+H]⁺; RT=1,410 min.

Стадия 2: Соединение A59-1 (8,87 г, 35,24 ммоль) и тетрагидрофуран (100 мл) последовательно добавляли в сухую 100 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре и перемешивали при 0°C. Добавляли литий-тетрагидроалюминий (2,67 г, 70,48 ммоль) небольшими порциями и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции медленно добавляли 100 мл воды при 0°C. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали через хроматографическую колонку (петroleumный эфир: этилацетат = 1:1) с получением продукта (1-(4-хлорфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метанола A59-2 (6,10 г, желтое твердое вещество), выход 82,5%.

LCMS: m/z 210,1[M+H]⁺; RT=1,009 min.

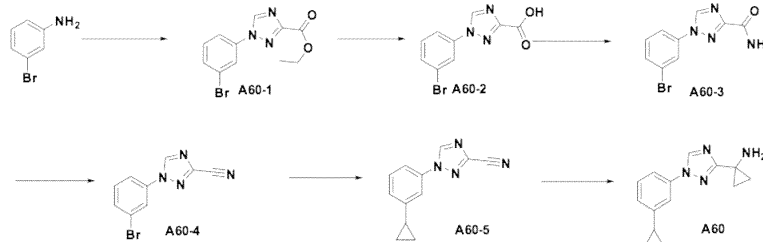
Стадия 3: Соединение A59-2 (3,00 г, 14,31 ммоль), дихлорметан (50 мл) и окислитель Десса-Мартина (9,11 г, 21,47 ммоль) последовательно добавляли в сухую 50 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную массу фильтруют, фильтрат выливают в 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Органическую фазу собирают, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографической колонкой (петroleumный эфир: этилацетат = 1:1) с получением продукта 1-(4-хлорфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-формальдегида A59-3 (2,10 г, желтое твердое вещество), выход 70,7%.

LCMS: m/z 208,2 $[M+H]^+$; RT=1.099/1,319 min.

Стадия 4, стадия 5 и стадия 6: аналогичны операциям получения промежуточного соединения А2. Было получено промежуточное соединение А59: (S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этиламин.

LCMS: m/z 233,3 $[M-NH_2]^+$; RT=1,025 min.

Синтез промежуточного соединения А60: 1-(1-(3-циклопропилфенил)-1H-[1,2,4]-триазол-3-ил)циклопропиламин



Стадия 1: А60-1 было получено из м-броманилина в качестве исходного вещества по методике из стадии 1 для А59.

LCMS: m/z 298,1 $[M+H]^+$; RT=1.322 min.

Стадия 2: Соединение А60-1 (3,61 г, 12,19 ммоль), тетрагидрофуран (50 мл), воду (25 мл) и гидроксид натрия (1,46 г, 36,57 ммоль) последовательно добавляли в сухую 100 мл одnogорлую колбу при комнатной температуре, и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции значение pH довели до pH=6 с помощью 6 моль / мл водного раствора соляной кислоты. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали,

фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографической колонкой (дихлорметан: метанол = 10:1) с получением продукта 1-(3-бромфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты А60-2 (3,21 г, желтое твердое вещество), выход 98,2%.

LCMS: m/z 270,1 $[M+H]^+$; RT=1,296 min.

Стадия 3: Соединение А60-2 (3,21 г, 11,97 ммоль), дихлорметан (60 мл) и тионилхлорид (4,34 мл, 59,85 ммоль) последовательно добавляли в сухую 100 мл круглодонную колбу при 0°C. Реакционную массу нагревали до 50°C в течение 2 часов. Реакционный раствор выпаривают при пониженном давлении, растворяли в тетрагидрофуране (60 мл) и медленно добавляли аммиачную воду (0,46 мл, 11,97 ммоль) и триэтиламин (3,33 мл, 23,94 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл), и далее перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную массу выливают в 100 мл воды. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с использованием хроматографической колонки (дихлорметан: метанол = 10:1) с получением продукта 1-(3-бромфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид А60-3 (1,00 г, желтое твердое вещество), выход 31,3%.

LCMS: m/z 269,2 $[M+H]^+$; RT=1,204 min.

Стадия 4: Соединение А60-3 (1,00 г, 3,74 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл), триэтиламин (1,56 мл, 11,22 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (0,74 мл, 5,61 ммоль) последовательно добавляли в сухую 100 мл трехгорлую колбу при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции медленно добавляли 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали через хроматографическую колонку (петroleumный эфир: этилацетат = 1:1) с получением продукта 1-(3-бромфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила А60-4 (0,93 мг, желтое твердое вещество), выход 99,7%.

LCMS: m/z 249,2 $[M+H]^+$; RT=1,59 min.

Стадия 5: Соединение А60-4 (970 мг, 3,89 ммоль), толуол (20 мл), циклопропилбориновую кислоту (502 мг, 5,84 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий дихлорид (285 мг, 0,39 ммоль) и карбонат цезия (2535 мг, 7,78 ммоль) последовательно добавляли в сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре и нагревали до 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную массу выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали, используя хроматографическую колонку (петroleumный эфир: этилацетат = 1:1) с получением продукта 1-(3-циклопропилфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила А60-5 (610 г, желтое твердое вещество), выход 74,5%.

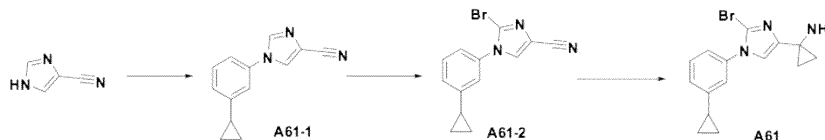
LCMS: m/z 211,2 $[M+H]^+$; RT=1,63 min.

Стадия 6: Соединение А60-5 (610 мг, 2,90 ммоль), толуол (12 мл) и диэтиловый эфир (12 мл) последовательно добавляли в сухую 100 мл трехгорлую колбу при комнатной температуре. Тетраизопроксид титана (1,72 мл, 5,80 ммоль) и этилмагнийбромид (2,90 мл, 8,70 ммоль) медленно последовательно добавляли при -70°C, перемешивали при -70°C в течение 15 мин и нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Добавляли раствор диэтилового эфира трехфтористого бора (1,06 мл, 8,70 ммоль) и прово-

дили реакцию при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакции последовательно добавляли 1 моль/мл водного раствора соляной кислоты (12 мл), диэтилового эфира (25 мл) и 1 моль/мл водного раствора гидроксида натрия (25 мл). Реакционную массу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с использованием хроматографической колонки (дихлорметан: метанол = 10:1) с получением продукта 1-(1-(3-циклопропилфенил)-1Н-[1,2,4]-триазол-3-ил) циклопропиламина А60 (400 мг, желтое масло), выход 57,4%.

LCMS: m/z 241,3 $[M-NH_2]^+$; RT=0,90 min.

Синтез промежуточного соединения А61: 1-(2-Бром-1-(3-циклопропилфенил)-1Н-имидазол-4-ил)циклопропиламин



Стадия 1: Используя способ на стадии 1 для промежуточного соединения А12, был получен А61-1.

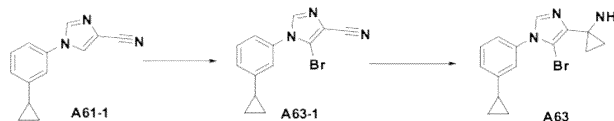
Стадия 2: Соединение А61-1 (1,0 г, 5,0 ммоль), N-бромсукцинимид (0,89 г, 5,0 ммоль) и азобисизобутиронитрил (0,246 г, 1,5 ммоль) последовательно добавляли в 100 мл круглодонную колбу, содержащую 40 мл четыреххлористого углерода, при комнатной температуре. Газ продували 3 раза под защитой азота, и затем кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и промывали водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат выпаривали и очищали через колонку до соединения А61-2 (500 мг, выход: 34,7%), продукт представляет собой желтый твердое вещество.

1H NMR ($CDCl_3$ - d_4 , 400 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,41 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 1,05-1,10 (m, 2H), 0,73-0,77 (m, 2H);

Стадия 3: А61-2 (500 мг, 1,74 ммоль, 1,0 экв), сухой толуол и диэтиловый эфир (15 мл + 15 мл) последовательно добавляли в сухую 50 мл трехгорлую колбу при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционный раствор охлаждали до $-70^\circ C$, добавляли тетраизопропилтитанат (988 мг, 3,48 ммоль, 2,0 экв.), затем медленно добавляли этилмагнийбромид в диэтиловом эфире (3 M, 1,74 мл, 4,8 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при низкой температуре в течение 20 мин смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Диэтиловый эфир трехфтористого бора (495 мг, 3,48 ммоль) добавили в реакционную массу. После перемешивания в течение 1 ч добавили 10 мл 1Н HCl и перемешивали в течение 10 мин, а затем добавили 2Н NaOH для регулирования pH до основной среды. После фильтрации фильтрат 3 раза экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органическую фазу сушили, выпаривали при пониженном давлении и очищали колонкой с силикагелем с получением продукта 1-(2-бром-1-(3-циклопропилфенил)-1Н-имидазол-4-ил)циклопропиламина А61 (300 мг, желтое твердое вещество), выход 54,2%.

LCMS: m/z 319,1 $[M+H]^+$; RT=1,07 min.

Синтез промежуточного соединения А63: 1-(5-Бром-1-(3-циклопропилфенил)-1Н-имидазол-4-ил)циклопропиламин



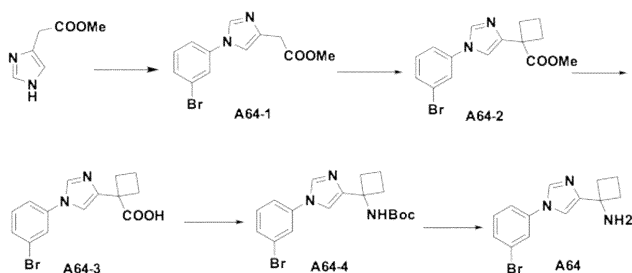
Стадия 1: Промежуточное соединение А61-1 (440 мг, 2,10 ммоль), N-бром-сукцинимид (1,5 г, 8,4 ммоль) последовательно добавляли в 100 мл круглодонную колбу, содержащую 20 мл уксусной кислоты, при комнатной температуре и затем нагревали до $70^\circ C$ в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция была почти завершённой. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры растворитель выпаривали, а остаток элюировали этилацетатом. Насыщенный бикарбонат натрия использовали для доведения pH до 8, полученную смесь промывали водой, а органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем фильтрат выпаривали и отделяли колонкой с получением соединения А63-1 (300 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,79 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,93 (s, 1H).

Стадия 2: используя стадию 3 из А61, из А63-1 было получено А63.

LCMS: m/z 319,1 $[M+H]^+$; RT=1,07 min.

Синтез промежуточного соединения А64: 1-(1-(3-Бромфенил)-1Н-имидазол-4-ил)циклобутиламин



Стадия 1: Промежуточное соединение A64-1 было получено взаимодействием метилимидазол-4-ацетата с м-бромидбензолом, используя способ на метод 1 для промежуточного соединения A55.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7,78 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,75-3,63 (m, 5H).

Стадия 2: Гидрид натрия (398 мг, 9,96 ммоль) добавляли в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую 20 мл N,N-диметилформамида при комнатной температуре, охлаждали до 0°C , смесь A64-1 (1,4 г, 4,74 ммоль) и 1,3-дибромпропана в N,N-диметилформамиде медленно добавляли, полученную смесь подвергали взаимодействию в течение 40 мин, и ТСХ показала, что реакция была почти полностью завершена. Реакционную массу гасили насыщенным хлоридом аммония, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат выпаривали и разделяли через колонку с получением промежуточного соединения A64-2 (650 мг, выход 43%) в виде желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7,80 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,34 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H).

Стадия 3: A64-3 было получено из A64-2 с использованием способа на стадии 3 для промежуточного соединения A55.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7,87-7,84 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H).

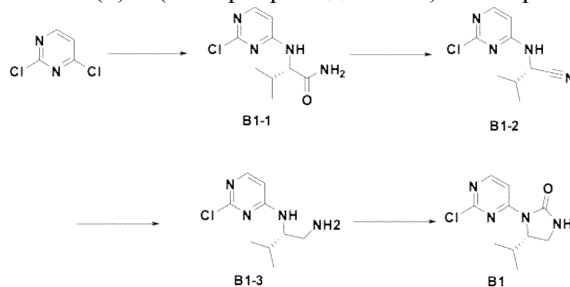
Стадия 4: A64-4 было получено из A64-3 с использованием способа на стадии 4 для промежуточного соединения A55.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7,78 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 2,64-2,62 (m, 4H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 5: A64 было получено из A64-4 с использованием способа на стадии 5 для промежуточного соединения A55.

LCMS: m/z 275,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT=0,83 min.

Промежуточное соединение B1: (S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропилимидазолидин-2-он



Стадия 1: 2,4-дихлорпиримидин (1,49 г, 10 ммоль), гидрохлорид L-валинамида (1,68 г, 11 ммоль) и тетрагидрофурана (25 мл) последовательно добавляли в сухую 100 мл трехгорлую колбу и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавили триэтиламин (2,2 г, 22 ммоль) и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции добавляют 100 мл этилацетата. Органическую фазу последовательно промывали водой (20 мл $\times$ 1) и насыщенным раствором соли (20 мл $\times$ 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (этилацетат: петролейный эфир = 1:5) с получением продукта (S)-2-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-метилбутанамид B1-1 (1,1 г, белое твердое вещество), выход 48,2%.

Стадия 2: Соединение B1-1 (456 мг, 2,0 ммоль) и дихлорметан (10 мл) последовательно добавляли в сухую 25 мл одnogорлую колбу и перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем последовательно добавляли триэтиламин (606 мг, 6,0 ммоль) и трифосген (297 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции добавили 20 мл дихлорметана. Органическую фазу последовательно промывали водой (20 мл $\times$ 1) и насыщенным раствором соли (20 мл $\times$ 1). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (этилацетат: петролейный эфир = 1:6) с получением продукта (S)-1-((2-хлорпиримидин-4-ил)амин)-3-метилбутил цианид B1-2 (410 мг, бе-

лое твердое вещество), выход 80,7%.

LCMS: m/z 211,2 $[M+H]^+$; RT=0,89 min.

1H NMR (d_6 -DMSO, 400MHz) δ 8,1 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 4,9 (s, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,21 (m, 6H).

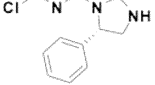
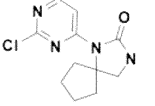
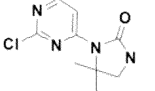
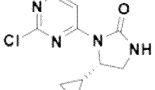
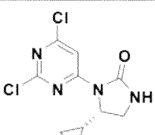
Стадия 3: Промежуточное соединение B1-2 (560 мг, 2,2 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) в сухой 100 мл одnogорлой колбе и добавляли литийалюминийгидрид (251 мг, 6,6 ммоль) отдельными порциями при 0°C, затем проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции добавили 15 мл этилацетата. Органическую фазу последовательно промывали водой (30 мл $\times$ 2) и насыщенным раствором соли (20 мл $\times$ 1). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (дихлорметан: метанол = 10:1) с получением продукта B1-3, выход 33,9%.

LCMS: m/z 215,2 $[M+H]^+$; RT=1,04 min.

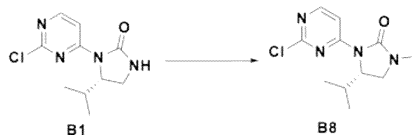
Стадия 4: B1-3 (214 мг, 1,0 ммоль) и дихлорметан (5 мл) последовательно добавляли в сухую 50 мл одnogорлую колбу и перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем последовательно добавляли триэтиламин (303 мг, 3,0 ммоль) и трифосген (148 мг, 0,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавили 20 мл дихлорметана. Органическую фазу последовательно промывали водой (20 мл $\times$ 1) и насыщенным раствором (20 мл $\times$ 1). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (этилацетат: петролейный эфир = 1:10) с получением продукта (S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропилимидазолидин-2-он B) (160 мг, белое твердое вещество), выход 66,67%.

LCMS: m/z 241,2 $[M+H]^+$; RT=1,22 min.

Промежуточные соединения B4, B5, B6, B7, B26 получали с использованием аналогичных исходных материалов с использованием вышеописанного способа.

Номер промежуточного соединения	Название	Структурная формула	Данные анализа
Промежуточное соединение B4	(S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-фенилимидазолидин-2-он		LCMS: m/z 275.1 $[M+H]^+$; RT=1,34 min
Промежуточное соединение B5	1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-амино-1,3-дизаспиро[4.4]нонан-2-он		LCMS: m/z 253.2 $[M+H]^+$; RT = 1,4 min.
Промежуточное соединение B6	1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2-он		LCMS: m/z 227.1 $[M+H]^+$; RT = 0,47 min.
Промежуточное соединение B7	(S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-циклопропилимидазолидин-2-он		LCMS: m/z 248.2 $[M+H]^+$; RT = 0,64 min.
Промежуточное соединение B26	(S)-5-циклопропил-1-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он		LCMS: m/z 273.2 $[M+H]^+$; RT = 1,52 min.

Синтез промежуточного соединения B8: (S)-3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он

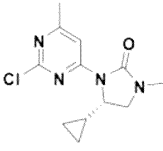
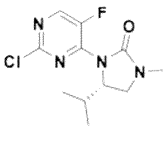
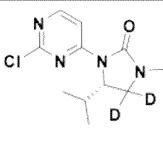
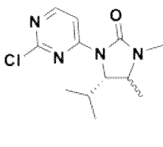


Экспериментальная методика: Промежуточное соединение B1 (48 мг, 0,2 ммоль) и N,N-диметилформамид (5 мл) последовательно добавляли в сухую 25 мл одnogорлую колбу и перемешивали

при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем последовательно добавили карбонат калия (41 мг, 0,3 ммоль) и метилиодид (34 мг, 0,24 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавили 10 мл этилацетата. Органическую фазу последовательно промывали водой (20 мл × 1) и насыщенным раствором соли (20 мл × 1). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (этилацетат: петролейный эфир = 1:6) с получением продукта (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он B8 (35 мг, белое твердое вещество), выход 68,9%. LCMS: m/z 255,2[M+H]⁺; RT=1,37 min.

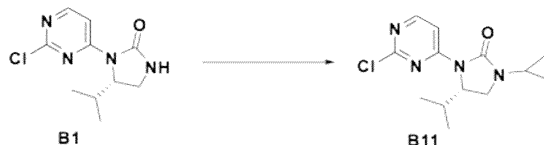
Промежуточные соединения B9, B10, B12, B13, B14, B17, B20, B21, B23, B25 получали с использованием аналогичных исходных материалов с использованием вышеуказанного способа.

Номер промежуточного соединения	Название	Структурная формула	Данные анализа
Промежуточное соединение B9	(S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-этилимидазолидин-2-он		LCMS: m/z 269.3 [M+H] ⁺ ; RT=1,58 min
Промежуточное соединение B10	Синтез (S)-3-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-4-циклопропил-1-метилимидазолидин-2-он		LCMS: m/z 287.2 [M+H] ⁺ ; RT=1,7 min
Промежуточное соединение B12	(S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-тридеuterомети-лимадазол-2-он		LCMS: m/z 258.2 [M+H] ⁺ ; RT = 1,37 min.

Промежуточное соединение В13	Синтез (S)-3-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-4-циклопропил-1-метилимидазолин-2-он		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 8,05 (s, 1H), 4,27-4,22(m, 1H), 3,59-3,54(m, 1H), 3,27-3,24(m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,44(s, 3H), 1,17-1,12(m, 1H), 0,90-0,85 (m, 1H), 0,63-0,58 (m, 1H), 0,52-0,45(m, 1H), 0,30-0,25 (m, 1H).
Промежуточное соединение В14	Синтез (S)-1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-изопропилимидазолин-2-он		LCMS: m/z 273,2 [M+H] ⁺ , RT = 1,41 min.
Промежуточное соединение В17	(S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5,5-дидейтеро-4-изопропил-1-метилимидазолин-2-он		LCMS: m/z 257,3 [M+H] ⁺ ; RT = 1,47 min.
Промежуточное соединение В20 (получен из промежуточного соединения 18 с помощью метилирования, абсолютная конфигурация не подтверждена)	(5S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропил-3,4-диметилимидазолин-2-он		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 8,29 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,57-2,54 (m, 1H), 1,27 (t, d= 6,4 Hz, 3H), 0,98 (d, J= 7,2 Hz, 3H), 0,76 (d, J= 6,8 Hz, 3H)

Промежуточное соединение В21 (получен из промежуточного соединения 19 с помощью метилирования, абсолютная конфигурация не подтверждена)	(5S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропил-3,4-диметилимидазолидин-2-он		LCMS: m/z 269,3 [M+H] ⁺ ; RT = 1,58 min.
Промежуточное соединение В23	(S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5,5-дидейтеро-4-изопропил-1-тридейтерометилимидазолидин-2-он		LCMS: m/z 260,3 [M+H] ⁺ ; RT = 2,5 min.
Промежуточное соединение В25	(S)-6-(2-хлорпиримидин-4-ил)-7-изопропил-4-метил-4,6-дiazаспиро[2.4]гепт-5-он		¹ H-NMR(CDCl ₃ , 400 MHz): 8,30 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 2H), 0,99-0,87 (m, 7H), 0,61-0,55 (m, 1H).
Промежуточное соединение В31	(S)-7-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-изопропил-5-метил-2-оксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-6-он		¹ H-NMR(CDCl ₃ , 400 MHz): 8,32 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,79-4,73 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 1H), 0,92-0,89 (m, 6H).
Промежуточное соединение В32	(S)-7-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-изопропил-5-тридейтерометил-2-оксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-6-он		¹ H-NMR(CDCl ₃ , 400 MHz): 8,32 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,79-4,73 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 1H), 0,92-0,89 (m, 6H).

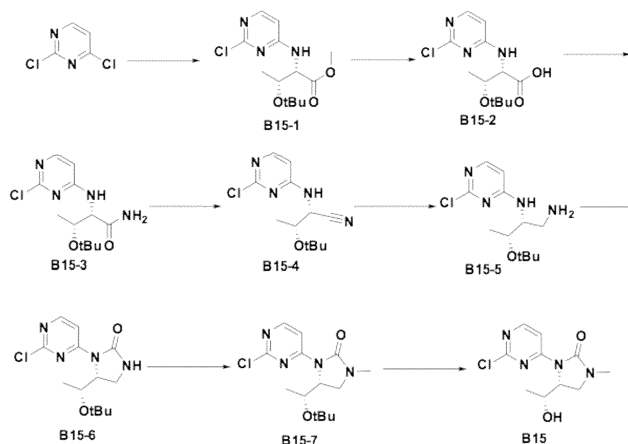
Синтез промежуточного соединения B11: (S)-3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-1-циклопропил-4-изопропилимидазолидин-2-он



Промежуточное соединение B1 (400 мг, 1,66 ммоль), циклопропилбориновую кислоту (285,2 мг, 3,35 ммоль), ацетат меди (603,2 мг, 3,32 ммоль) и триэтиламин (420 мг, 4,15 ммоль) последовательно добавляли в 100 мл круглодонную колбу, содержащую 20 мл дихлорметана, при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения реакции к системе добавили 100 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл $\times$ 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат выпаривали и очищали через колонку с силикагелем (петролейный эфир: уксусная кислота = 3:1) с получением продукта в виде белого твердого вещества (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-циклопропил-4-изопропилимидазолидин-2-он B11 (163 мг, выход 35%).

LCMS: m/z 281,3 $[M+H]^+$; RT=1,6 min.

Синтез промежуточного соединения B15: (R)-3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-4-((R)-1-гидроксиэтил)-1-метилимидазолидин-2-он



Стадия 1: В 100 мл круглодонную колбу, содержащую 40 мл смесь тетрагидрофуран/вода (5/1), 2,4-дихлорпиримидин (2,3 г, 15,64 ммоль), метил (2S,3R)-2-амино-3-(трет-бутокс)бутаноат (3,2 г, 14,2 ммоль) и триэтиламин (4 мл, 28,4 ммоль) последовательно добавляли при комнатной температуре и перемешивали при 60°C в течение ночи. ТСХ показала, что реакция завершена, и затем систему разбавили водой, экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали и очищали через колонку (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением продукта в виде белого твердого вещества (2,4 г, выход 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,70 (s, 2H), 4,23-4,00 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,13-1,11 (m, 1H), 0,67-0,53 (m, 4H).

Стадия 2: B15-1 (2,2 г, 7,66 ммоль), триэтиламин (3,2 мл, 22,9 ммоль), твердый хлорид аммония (811 мг, 15,32 ммоль) и HATU (4,3 г, 11,5 ммоль) добавляли в 100 мл круглодонную колбу, содержащую 30 мл N,N-диметилформамид, при комнатной температуре. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи и ТСХ показала, что реакция была практически завершена. Смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали с получением соединения B15-2 в виде белого твердого вещества (1,0 г, выход 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 12,63-12,58 (m, 1H), 8,17 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,23-1,12 (m, 1H), 0,59-0,45 (m, 4H).

Стадия 3: В 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую 10 мл сухого раствора дихлорметана, добавляли B15-2 (200 мг, 0,69 ммоль) и триэтиламин (0,3 мл, 2,09 ммоль) и после охлаждения до 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор трифосгена (103 мг, 0,34 ммоль) в дихлорметане. После проведения реакции в течение 3 ч ТСХ показало, что реакция завершена, и затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали и очищали через колонку с получением B15-3 (170 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): 7,96 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,92-3,88 (m,

1H), 2,17 (s, 3H), 1,08-1,03 (m, 1H), 0,52-0,33 (m, 4H).

Стадия 4: LiAlH₄ (61 мг, 1,6 ммоль) добавляли в 50 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую 10 мл сухого раствора тетрагидрофурана. После охлаждения до 0°C в атмосфере азота, добавляли по каплям B15-3 (200 мг, 0,64 ммоль) в растворе тетрагидрофурана и перемешивали в течение 30 мин. После того, как LCMS показала, что реакция была завершена, реакционную смесь последовательно гасили 0,1 мл воды, 0,1 мл 1N водного раствора гидроксида натрия и 0,3 мл воды, высушивали над безводным сульфатом магния. После фильтрации фильтрат выпаривали, получая B15-4 (230 мг, сырое вещество) в виде масла.

LCMS: m/z 227,3 [M+H]⁺; RT=0,56 min.

Стадия 5: В 50 мл круглодонную колбу, содержащую 10 мл N,N-диметилформамида, последовательно добавляли B15-4 (230 мг, 0,84 ммоль), диизопропилэтиламин (327 мг, 2,53 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазол (202 мг, 1,26 ммоль). После того, как реакция проводилась в течение 2 ч при комнатной температуре, LCMS показала, что реакция завершена, и затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным хлоридом натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали и разделяли с помощью ТСХ с получением B15-5 (140 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества.

LCMS: m/z 298,1 [M+H]⁺; RT=1,4 min.

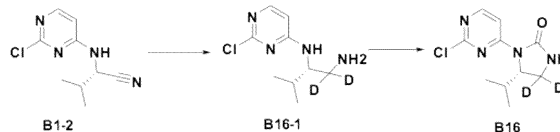
Стадия 6: NaH (38 мг, 0,94 ммоль) добавляли в 50 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую 8 мл N,N-диметилформамида. После охлаждения до 0°C медленно добавляли B15-5 (140 мг, 0,47 ммоль) в растворе N,N-диметилформамида, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере азота, затем добавляли MeI (99 мг, 0,70 ммоль), и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч. После того, как ТСХ показала, что реакция завершена, реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали и разделяли с помощью ТСХ с получением B15-6 (130 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,03 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,25-1,20 (m, 1H), 0,91-0,87 (m, 1H), 0,65-0,61 (m, 1H), 0,52-0,48 (m, 1H), 0,30-0,25 (m, 1H).

Стадия 7: B15-6 (100 мг, 0,32 ммоль) добавляли в 50 мл круглодонную колбу, содержащую 3 мл дихлорметана. После охлаждения до 0°C медленно добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После того, как ТСХ показала, что реакция была завершена, систему выпаривали, разбавляли этилацетатом и значение pH доводили до 8 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали и разделяли с помощью ТСХ с получением B15 (80 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,05 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,17-1,12 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 1H), 0,63-0,58 (m, 1H), 0,52-0,45 (m, 1H), 0,30-0,25 (m, 1H).

Синтез промежуточного соединения B16: (S)-1-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-4,4-дидейтеро-5-изопропилимидазолидин-2-он



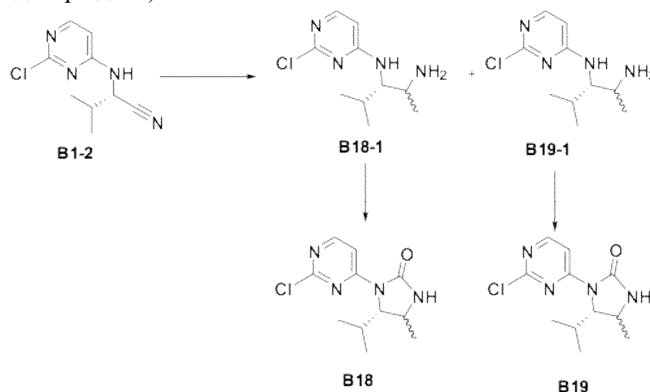
Стадия 1: Алюмодейтерид (500 мг, 12 ммоль) добавляли в сухую 250 мл трехгорлую колбу, азот закачивали в систему три раза и добавляли 5 мл безводного тетрагидрофурана при 0°C. При 0°C добавляли 10 мл промежуточного соединения B1-2 (1,25 г, 6 ммоль) в безводном тетрагидрофуране. Реакцию проводили при 0°C в течение 0,5 ч, добавляли 0,5 мл воды, 0,5 мл 15% раствора гидроксида натрия, 1,5 мл воды и соответствующее количество безводного сульфата магния, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Получено промежуточное соединение B16-1 (1,2 г, желтое твердое вещество), выход 93%.

LCMS: m/z 217,3 [M+H]⁺; RT=0,57 min.

Стадия 2: Промежуточное соединение B16-1 (4,1 г, 19 ммоль) добавляли в 25 мл круглодонную колбу, затем добавили 100 мл N,N-диметилформамида, N,N-ди-изопропилэтиламин (7,3 г, 57 ммоль), N,N'-карбонилдимидазол (4,6 г, 28 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали петролевым эфиром и этилацетатом в соотношении 3:1. Получено промежуточное соединение B16 (S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4,4-дидейтеро-5-изопропилимидазолидин-2-он (3 г, желтое твердое вещество), выход 65%.

LCMS: m/z 243,3 $[M+H]^+$; RT=1,321 min (2,5 min).

Промежуточное соединение B18 и промежуточное соединение B19: (аналогичные материалы, абсолютная конфигурация не подтверждена)



Стадия 1: Соединение B1-2 (10,00 г, 47,47 ммоль) и этиловый эфир (100 мл) последовательно добавляли в сухую 500 мл трехгорлую колбу при комнатной температуре. Метиллитий (1,6 М, 119 мл, 189,88 ммоль) медленно добавляли к вышеуказанной системе при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную массу гасили добавлением 100 мл метанола и выпаривали при пониженном давлении. Затем добавили 100 мл метанола, боргидрид натрия (3,59 г, 94,94 ммоль) отдельными порциями при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную массу выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с использованием приготовленной колонки с обращенной фазой с получением двух диастереомеров.

B18-1: (3S)-N³-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-метилпентан-2,3-диамин, выход 14,7%. LCMS: 229,3 $[M+H]^+$; RT=0,66 min.

B19-1: (3S)-N³-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-метилпентан-2,3-диамин, выход 18,5%. LCMS: 229,3 $[M+H]^+$; RT=0,69 min.

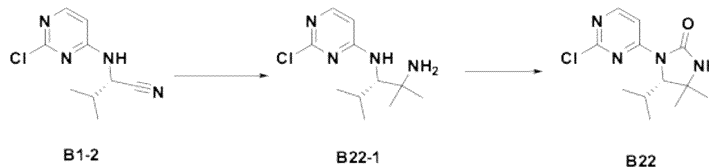
Стадия 2: Соединение B18-1 или B19-1 (550 мг, 2,40 ммоль), N,N-диметилформамид (40 мл), N,N-диизопропилэтиламин (0,79 мл, 4,80 ммоль) и N,N'-Карбонилдиимидазол (584 мг, 3,60 ммоль) последовательно добавляли в сухую 100 мл одногорлую колбу при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. После завершения реакции добавили 400 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колонкой с обращенной фазой для получения продукта.

B18: (5S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропил-4-метилимидазолидин-2-он, выход 71,8%, LCMS: m/z 255,3 $[M+H]^+$; RT=1,407 min.

B19: (5S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропил-4-метилимидазолидин-2-он

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,33 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,65 (d, J=6,4 Hz, 1H), 2,58-2,56 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,99 (d, J=7,2 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Синтез промежуточного соединения B22: (S)-1-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-5-изопропил-4,4-диметилимидазолидин-2-он



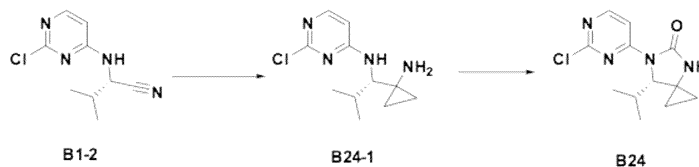
Стадия 1: Треххлористый церий (3,75 г, 15,2 ммоль) взвешивали в сухой 250 мл трехгорлой колбе, добавляли азот для замещения воздуха и затем добавили растворитель тетрагидрофуран (50 мл). Раствор метил лития (28,5 ммоль, 1,6 М, 18 мл) добавляли по каплям сухим ледяной ацетон. После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Далее B1-2 (1,0 г, 4,75 ммоль) добавляли к системе, и после перемешивания при этой температуре в течение 10 мин, смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную массу гасили 15 мл метанола и выпаривали при пониженном давлении. Добавили дихлорметан и фильтровали, фильтрат выпаривали до сухого остатка. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали смесью дихлорметан/метанол/аммиак в соотношении 500/10/0,5 с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали жидкостной хроматографией, получая B22-1 (200 мг, выход 17%, оранжевое твердое вещество).

LCMS: m/z 243,4 $[M+H]^+$; RT=0,96 min.

Стадия 2: B22-1 (200 мг, 0,82 ммоль) добавляли в 25 мл круглодонную колбу, затем добавляли 10

мл N,N-диметилформаида и N,N-диизопропилэтиламина (423 мг, 3,28 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин к смеси добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (204 мг, 1,23 ммоль) и перемешивали при 35°C в течение ночи. Реакционную массу гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали петролейным эфиром и этилацетатом в соотношении 5:1, выпаривали с получением промежуточного соединения B22 (114 мг, белого твердого вещества), выход 52%. LCMS: m/z 269,3 [M+H]⁺; RT=1,64 min.

Синтез промежуточного соединения B24: (S)-6-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-7-изопропил-4,6-дизаспири[2.4]гепт-5-он



Стадия 1: В 100 мл трехгорлую колбу, содержащую 20 мл смеси толуола и этилового эфира в соотношении 1:1, добавляли B1-2 (1,4 г, 6,67 ммоль) после охлаждения до -78°C, затем последовательно добавляли изопропилтитанат (2,34 мл) и этилмагнийбромид в этиловом эфире (3,0 M, 7,7 мл). После перемешивания в течение 20 мин смесь быстро нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли этиловый эфир трехфтористого бора (3,3 мл) и перемешивали в течение 2 ч. После того, как ТСХ показала, что реакция завершена, значение pH доводили примерно до 9 с помощью 1N раствора гидроксида натрия при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали и очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением B24-1 (440 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS: m/z 241,4 [M+H]⁺; RT=0,98 min.

Стадия 2: В 50 мл круглодонную колбу, содержащую 10 мл N,N-диметилформаида, последовательно добавляли B24-1 (230 мг, 0,96 ммоль) и диизопропилэтиламин (371 мг, 2,88 ммоль) и охлаждали до 0°C. Далее медленно 1,1'-карбонилдиимидазол (230 мг, 1,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После того, как ТСХ показала, что реакция завершена, систему разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали и разделяли с помощью ТСХ с получением B24 (70 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,33 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,29-1,25 (m, 1H), 1,05-0,94 (m, 7H), 0,78-0,74 (m, 1H).

Синтез промежуточного соединения B27: (S)-3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



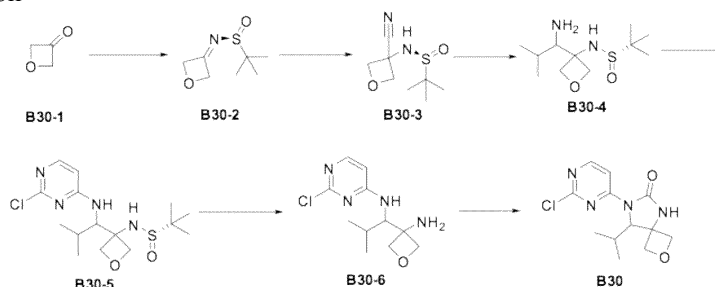
(S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он (2,1 г, 8,1 ммоль), фторид калия (18,9 г, 325,1 ммоль) и 30 мл диметилсульфоксида последовательно добавляли в сухую 50 мл круглодонную колбу, и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 48 ч при 120°C. Далее добавили 100 мл воды, и смесь экстрагировали этилацетатом 5 раз. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали петролейным эфиром и этилацетатом в соотношении 5:1. Получен продукт (S)-3-(2-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он (1,5 г, желтое твердое вещество) (выход 77,7%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,32-8,30 (q, J=8,4 Hz, 1H), 8,22-8,20 (q, J=10,4 Hz, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 3,48 (t, J=19,2 Hz, 1H), 3,28-3,25 (q, J=12,4 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,64-2,60 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,78 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Промежуточные соединения B28, B29 были получены с использованием аналогичных исходных материалов и с использованием вышеуказанного способа.

Номер промежуточного соединения	Название	Структурная формула	Данные анализа
Промежуточное соединение В28	(S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-1Н-имидазолидин-2-он		LCMS: m/z 225,1 [M+H] ⁺ ; RT=1,1min
Промежуточное соединение В29	Синтез (S)-3-(2-фторпиримидин-4-ил)-4-циклопропил-1-этил-имидазолидин-2-он		LCMS: m/z 253,0 [M+H] ⁺ ; RT=1,15 min.
Промежуточное соединение В33	(S)-3-(2-фторпиримидин-4-ил)-5,5-дидейтеро-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он		LCMS: m/z 241,2 [M+H] ⁺ ; RT=1,2 min.

Синтез промежуточного соединения В30: (S)-3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



Стадия 1: В 100 мл круглодонную колбу, содержащую 50 мл безводного дихлорметана, последовательно добавляли соединение В30-1 (4,0 г, 55,51 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (8,07 г, 66,61 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (32,5 мл, 111,01 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 40°C в течение ночи. После того, как ТСХ показала, что реакция завершена, систему промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 , промывали водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали и очищали на колонке (петролейный эфир/этил ацетат = 10/1) с получением 2 (4,8 г, выход 50%) в виде желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 5,81-5,77 (m, 1H), 5,68-5,63 (m, 1H), 5,50-5,42 (m, 2H), 1,26 (s, 9H).

Стадия 2: Соединение В30-2 (800 мг, 4,56 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (647 мг, 2,28 ммоль) добавляли в 100 мл одnogорлую круглодонную колбу, содержащую 20 мл сухого дихлорметана при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение получаса систему охлаждали до 0°C и добавляли по каплям цианид триметилсилила (905 мг, 9,13 ммоль). После проведения реакции при комнатной температуре в течение ночи ТСХ показала, что реакция была почти завершённой. Систему промывали насыщенным раствором соли и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали и затем очищали на колонке (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением соединения В30-3 (630 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 5,08-5,05 (m, 2H), 4,84 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,76 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).

Стадия 3: В30-3 (500 мг, 2,47 ммоль) добавляли в 100 мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую 20 мл сухого этилового эфира при комнатной температуре. К нему медленно добавляли изопропиловый реактив Гриньяра (6,4 мл, 12,36 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После проведения реакции при комнатной температуре в течение ночи реакционную массу гасили метанолом. Сухой концентрат растворяли в метаноле и к нему добавили NaBH_4 (187 мг, 4,94 ммоль) при 0°C и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч. Систему выпаривали и очищали на колонке (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением соединения В30-4 (390 мг, выход 63%) в виде желтого масла LCMS: m/z 249,4 [M+H]⁺; RT=0,66 min.

Стадия 4: В30-4 (640 мг, 2,58 ммоль), 2,4-дихлорпиримидин (420 мг, 2,83 ммоль) и диизопропилэтиламин (998 мг, 7,74 ммоль) последовательно добавляли в 100 мл одnogорлую круглодонную колбу, содержащую 20 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 70°C в атмосфере азота в течение ночи. После того, как ТСХ показала, что реакция завершена, реакционную массу разбавляли водой и экстраги-

ровали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали и очищали колонкой (дихлорметан/метанол = 20/1) с получением В30-5 (270 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS: m/z 361,3 $[M+H]^+$; RT=1,003 min

Стадия 5: В 50 мл круглодонную колбу, содержащую 3 мл раствора метанола, добавляли В30-5 (200 мг, 0,56 ммоль), к нему добавляли соляную кислоту (0,5 мл, 12,0 М) при комнатной температуре и проводили реакцию при 10°C в течение 3 ч. После того, как LCMS показала, что реакция завершена, реакционную массу разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и сохранили водную фазу. Водную фазу доводили до основного состояния насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали, получая чистый продукт В30-6 (100 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества.

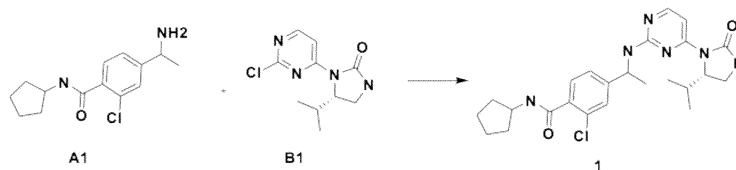
LCMS: m/z 257,4 $[M+H]^+$; RT=0,443 min.

Стадия 6: В30-6 (80 мг, 0,312 ммоль), диизопропилэтиламин (120 мг, 0,936 ммоль) и 1,1'-карбонилдидиазол (75 мг, 0,468 ммоль) последовательно добавляли в 100 мл круглодонную колбу, содержащую 8 мл сухого ДМФА, и проводили реакцию при 60°C в течение ночи. После того, как ТСХ показала, что реакция завершена, реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат выпаривали, а разделяли с помощью ТСХ (петroleumный эфир / этилацетат = 1/1) с получением промежуточного соединения В30 (20 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,34 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,86-5,82 (m, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,75-4,62 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 1H), 1,01-0,88 (m, 6H).

Пример 1. Получение соединения 1

2-Хлор-N-циклопентил-4-(1-((4-((S)-5-изопропил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензамид



Промежуточное соединение A1 (40 мг, 0,14 ммоль) и промежуточное соединение B1 (24 мг, 0,1 ммоль) растворяли (2 мл) и перемешивали до гомогенности, и дихлорметан выпаривали в вакууме (или медленно нагревали для выпаривания дихлорметана). Затем проводили реакцию в отсутствие растворителя в течение 4 ч при 100°C. После завершения реакции реакционную систему растворяли в метаноле (3 мл) и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением продукта 2-хлор-N-циклопентил-4-(1-((4-((S)-5-изопропил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензамида (9 мг, желтое твердое вещество), выход 19,1%

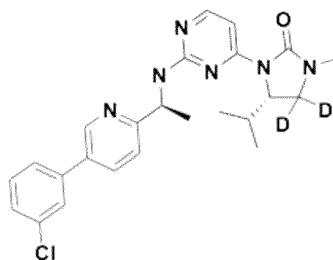
ЖХ/МС: m/z 471,5 $[M+H]^+$, время удерживания 1,27 мин.

1H -ЯМР (ДМСО d_6 , 400 МГц) 57,97-8,66 (т, 1H), 7,55-7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44-7,46 (дд, $J_1=1,6$ Гц, $J_2=5,6$ Гц, 1H), 7,26-7,28 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,06-6,10 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,25-4,47 (м, 2H), 3,20-3,38 (м, 1H), 3,16-3,20 (м, 1H), 1,97-2,20 (м, 2H), 1,55-1,64 (м, 4H), 1,39-1,48 (м, 5H), 0,87-0,89 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 0,74-0,82 (м, 6H).

Следующие соединения получают, используя аналогичные способы:

Пример 2. Получение соединения 2

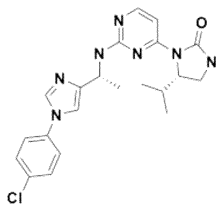
(S)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-хлорфенил)пиридин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метил-имидазолидин-2-он-5,5-дидейтеро



Соединение 2 было получено из промежуточного соединения A66 и промежуточного соединения, используя способ, описанный в примере 1. ЖХ/МС: m/z 453,2 $[M+H]^+$; время удерживания 1,12 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=8,1$, 2,3 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,40 (ддд, $J=7,7$, 7,0, 4,8 Гц, 4H), 5,71 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 2,84 (с, 3H), 1,69 (с, 1H), 1,61 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,62 (м, 6H).

Пример 3. Получение соединения 3
(R)-1-(2-(((S)-1-(1-(4-Хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропил
имидазолидин-2-он



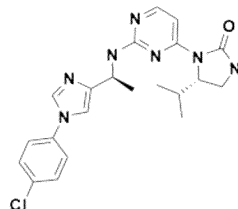
Соединение 3 было получено из промежуточного соединения А3 и промежуточного соединения В1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 426,2 $[M+H]^+$, время удерживания 1,23 мин;

^1H -ЯМР (D_6 -DMSO, 400 МГц) δ 8,02-8,04 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,42-7,44 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,35-7,38 (м, 2H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,33-5,35 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,12-5,16 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,58-4,62 (м, 1H), 3,37-3,42 (т, 1H), 3,22-3,25 (м, 1H), 2,54-2,57 (м, 1H), 1,52-1,54 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,85-0,87 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,77-0,79 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 4. Получение соединения 4

(S)-1-(2-(((S)-1-(1-(4-Хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропилимидазолидин-2-он



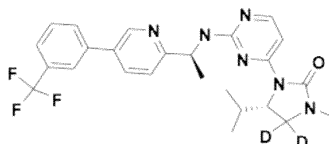
Соединение 4 было получено из промежуточного соединения А2 и промежуточного соединения В1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 426,2 $[M+H]^+$, время удерживания 1,1 мин.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 10,62 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,52-7,54 (м, 3H), 7,39 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,48 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,75 (м, 1H), 3,36-3,62 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 1,91 (м, 3H), 0,78-0,89 (м, 6H).

Пример 5. Получение соединения 5

(S)-4-изопропил-1-метил-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-имидазолидин-2-он-5,5- d_2



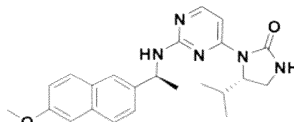
Соединение 5 было получено из промежуточного соединения А65 и промежуточного соединения В17, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 487,3 $[M+H]^+$; время удерживания 1,09 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,78 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,73 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,55 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,17 (с, 1H), 1,60 (т, $J=9,0$ Гц, 3H), 0,64 (м, 6H).

Пример 6. Получение соединения 6

(S)-5-изопропил-1-(2-(((S)-1-(6-метоксинафталин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он



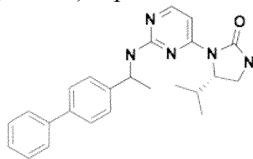
Соединение 6 было получено из промежуточного соединения А4 и промежуточного соединения В1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 406,2 $[M+H]^+$; время удерживания 1,070 мин.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): δ 10,49-10,51 (м, 1H), 7,63-7,80 (м, 5H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,41-7,43 (м, 1H), 7,11-7,15 (м, 2H), 5,34-5,40 (м, 1H), 5,16-5,20 (м, 1H), 4,58-4,60 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,27-3,52 (м, 2H), 1,78-1,79 (м, 3H), 0,45-1,09 (м, 6H).

Пример 7. Получение соединения 7

(5S)-1-(2-((1-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропилимидазолидин-2-он



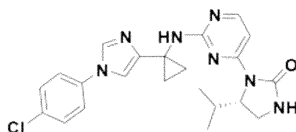
Соединение 7 было получено из промежуточного соединения A5 и промежуточного соединения B1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 402,0 $[M+H]^+$; время удерживания 0,860 мин.

^1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 400 МГц): δ 7,99-7,95 (м, 1H), 7,72-7,26 (м, 10 H), 6,00 (с, 1H), 5,03 (д, $J=36$ Гц, 1H), 4,56-4,11 (м, 1H), 3,46-3,25 (м, 2H), 2,04-2,01 (м, 1H), 1,61-1,59 (м, 3H), 1,00-0,86 (м, 3H), 0,66-0,60 (м, 3H).

Пример 8. Получение соединения 8

(S)-1-(2-((1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропилимидазолидин-2-он



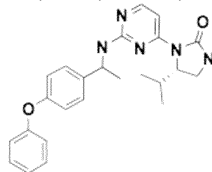
Соединение 8 было получено из промежуточного соединения A6 и промежуточного соединения B1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 438,2 $[M+H]^+$; время удерживания 1,12 мин (2 мин).

^1H -ЯМР (MEOD- d_4 , 400 МГц): δ 8,01-8,03 (м, 2H), 7,48 (с, 5H), 7,22 (с, 1H), 4,52-4,58 (м, 1H), 2,30 (с, 1H), 1,38-1,50 (м, 3H), 1,22-1,35 (м, 4H), 0,65 (с, 6H).

Пример 9. Получение соединения 9

(5S)-5-Изопропил-1-(2-((1-(4-феноксифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он



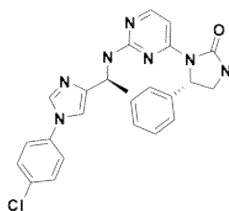
Соединение 9 было получено из промежуточного соединения A7 и промежуточного соединения B1, используя тот же способ, что и в примере 1.

^1H -ЯМР (CDCl $_3$ - d_1 , 400 МГц): δ 8,04-8,07 (м, 1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 4H), 7,00-7,08 (м, 1H), 6,93-6,98 (м, 4H), 5,49-5,52 (м, 1H), 4,95-5,06 (м, 2H), 4,43-4,61 (м, 1H), 3,33-3,47 (м, 1H), 3,26-3,28 (м, 1H), 2,09-2,66 (м, 1H), 1,25-1,64 (м, 3H), 0,88-0,94 (м, 2H), 0,80 (с, 4H).

ЖХ/МС: m/z 418,2 $[M+H]^+$; время удерживания 1,158 мин.

Пример 10. Получение соединения 10

(S)-1-(2-(((S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-фенилимидазолидин-2-он

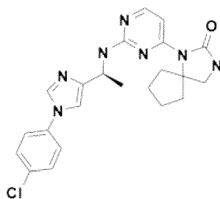


Соединение 10 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B4, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 460,1 $[M+H]^+$; время удерживания 0,911 мин.

^1H -ЯМР (CDCl $_3$ - d_1 , 400 МГц): 8,95 (с, 1H), 8,00-8,06 (м, 2H), 7,63-7,65 (м, 2H), 7,57-7,59 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,18-7,20 (м, 2H), 7,11-7,14 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 5,70-5,73 (м, 1H), 5,14-5,16 (с, 1H), 3,98-4,02 (м, 1H), 3,17-3,30 (м, 1H), 1,64-1,66 (м, 3H).

Пример 11. Получение соединения 11
(S)-1-(2-((1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4.4]-2-он

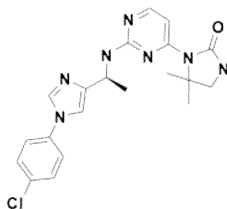


Соединение 11 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B5, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 438,2 $[M+H]^+$; время удерживания 1,14 мин.

^1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 400 МГц): δ 8,96 (уш с, 1H), 7,99 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,89-7,91 (м, 2H), 7,59-7,66 (м, 4H), 5,35 (уш с, 1H), 3,37 (с, 2H), 2,83-2,99 (м, 2H), 2,63 (уш с, 1H), 1,91-1,92 (м, 1H), 1,60-1,74 (м, 8H)).

Пример 12. Получение соединения 12
(S)-1-(2-((1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2-он

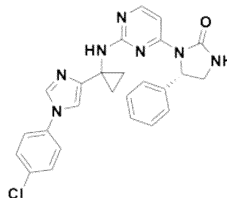


Соединение 12 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B6, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 412,3 $[M+H]^+$; время удерживания 1,08 мин.

^1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 400 МГц): δ 9,15 (уш с, 1H), 8,00 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,87 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,60-7,68 (м, 4H), 5,39 (уш с, 1H), 3,26 (с, 2H), 1,67-1,76 (м, 6H), 1,29 (с, 3H).

Пример 13. Получение соединения 13
(S)-1-(2-((1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-5-фенилимидазолидин-2-он

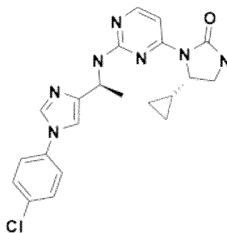


Соединение 13 было получено из промежуточного соединения A6 и промежуточного соединения B4, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 472,2 $[M+H]^+$; время удерживания 0,923 мин.

^1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 400 МГц): δ 8,82-8,83 (м, 1H), 8,02-8,07 (м, 2H), 7,57-7,60 (м, 5H), 7,37-7,42 (м, 1H), 6,97-7,09 (м, 3H), 6,93-6,97 (м, 1H), 5,65-5,66 (м, 1H), 3,96-4,01 (м, 1H), 3,12 (с, 1H), 1,46-1,52 (м, 2H), 1,25-1,30 (м, 2H).

Пример 14. Получение соединения 14
(S)-1-(2-((S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-циклопропил-имидазолидин-2-он



Соединение 14 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B7, используя тот же способ, что и в примере 1.

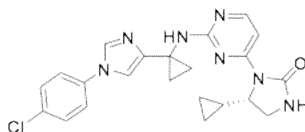
ЖХ/МС: m/z 424,4 $[M+H]^+$; время удерживания 0,96 мин.

^1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 400 МГц): δ 9,11 (с, 1H), 7,97-8,03 (м, 2H), 7,90-7,92 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,60-7,70 (м, 4H), 5,44 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 3,54-3,60 (м, 1H), 3,13-3,19 (м, 1H), 1,72-1,76 (м, 3H), 1,15-1,19 (м, 1H),

0,26-0,65 (м, 4H).

Пример 15. Получение соединения 15

(S)-1-(2-((1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-5-циклопропилимидазолидин-2-он



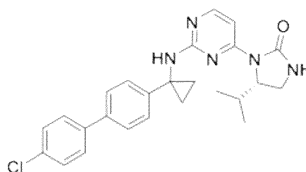
Соединение 15 было получено из промежуточного соединения А6 и промежуточного соединения В7, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 436,4 $[M+H]^+$; время удерживания 1,11 мин.

^1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 400 МГц): δ 8,49-8,94 (м, 1H), 7,94-7,95 (м, 2H), 7,59 (с, 5H), 4,56 (с, 1H), 3,56 (с, 1H), 1,51-1,62 (м, 4H), 1,28-1,36 (м, 2H), 0,20-0,85 (м, 4H).

Пример 16. Получение соединения 16

(S)-1-(2-((1-(4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропилимидазолидин-2-он



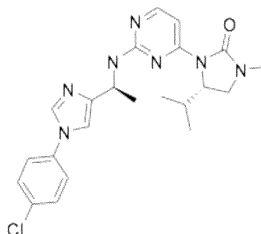
Соединение 16 было получено из промежуточного соединения А9 и промежуточного соединения В1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 448,3 $[M+H]^+$; время удерживания 1,102 мин.

^1H -ЯМР (CDCl₃- d_1 , 400 МГц): δ 8,10 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,48-7,37 (м, 6H), 7,18 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,10 (уш с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,20-3,18 (м, 1H), 2,15-2,12 (м, 1H), 1,39-1,23 (м, 6H), 0,63-0,51 (м, 4H).

Пример 17. Получение соединения 17

(S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



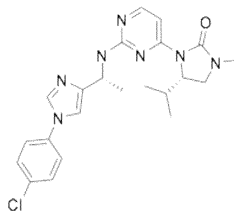
Соединение 17 было получено из промежуточного соединения А2 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 440,3 $[M+H]^+$; время удерживания 0,960 мин.

^1H -ЯМР (CDCl₃- d_1 , 400 МГц): δ 8,01-7,99 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,47-7,46 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,37-7,35 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,00 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,47-4,45 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,10-3,08 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,34 (с, 1H), 1,55-1,54 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,87-0,85 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,62-0,60 (д, $J=5,6$ Гц, 3H).

Пример 18. Получение соединения 18

(S)-3-(2-(((R)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



Соединение 18 было получено из промежуточного соединения А3 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

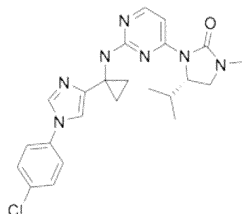
ЖХ/МС: m/z 440,3 $[M+H]^+$; время удерживания 0,993 мин.

^1H -ЯМР (CDCl₃- d_1 , 400 МГц): δ 8,94 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,85-7,83 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,58-7,56 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,49-7,47 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,53 (с, 1H), 4,63-4,62 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,26-3,24 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,22 (с, 1H), 1,74-1,73 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 0,85-0,84 (д, $J=5,2$ Гц, 3H).

0,72-0,71 (д, J=6,0 Гц, 3H).

Пример 19. Получение соединения 19

(S)-3-(2-((1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он

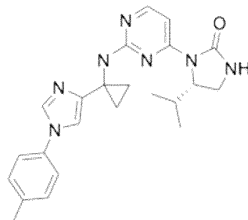


Соединение 19 было получено из промежуточного соединения A6 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1. ЖХ/МС: m/z 452,2[M+H]⁺; время удерживания 1,20 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,03 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,52-7,51 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,34-7,24 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,18-7,16 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,34-4,33 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,06-3,05 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,31-2,26 (м, 1H), 1,47-1,45 (м, 3H), 0,82-0,77 (м, 2H), 0,62-0,56 (м, 6H).

Пример 20. Получение соединения 20

(S)-5-изопропил-1-(2-((1-(1-(п-толил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он



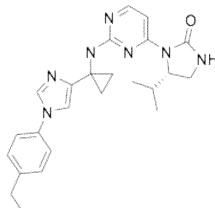
Соединение 20 было получено из промежуточного соединения A12 и промежуточного соединения B1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 418,3 [M+H]⁺; время удерживания 0,349 и 0,873 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,12 (с, 1H), 7,78-7,58 (м, 2H), 7,23-7,10 (м, 4H), 7,00 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,56 (с, 1H), 3,45-3,25 (м, 2H), 2,37 (с, 4H), 1,53-1,50 (м, 2H), 0,97-0,71 (м, 8H)).

Пример 21. Получение соединения 21

(S)-1-(2-((1-(1-(4-этилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропилимидазолидин-2-он

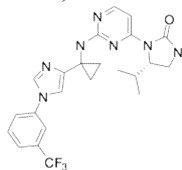


Соединение 21 было получено из промежуточного соединения A13 и промежуточного соединения B1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 432,3[M+H]⁺; время удерживания 0,343 и 0,919 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,15 (с, 1H), 7,86-7,71 (м, 2H), 7,28 (с, 2H), 7,23-7,21 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,27-6,22 (м, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,54-4,53 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,46-3,41 (м, 1H), 3,26-3,24 (м, 1H), 2,71-2,66 (м, 2H), 2,39 (с, 1H), 1,51 (с, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,00-0,73 (м, 8H)).

Пример 22. Получение соединения 22 (S)-5-изопропил-1-(2-((1-(1-(3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он



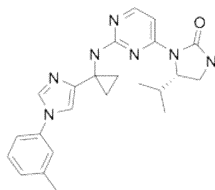
Соединение 22 было получено из промежуточного соединения A14 и промежуточного соединения B1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 472,1[M+H]⁺; время удерживания 0,935 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,13 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,64 (с, 3H), 7,59 (с, 2H), 7,19 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,28-3,26 (м, 1H), 2,40 (с, 1H), 1,53 (с, 2H), 0,99-0,73 (м, 8H)).

Пример 23. Получение соединения 23

(S)-5-изопропил-1-(2-((1-(1-(*m*-толил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он



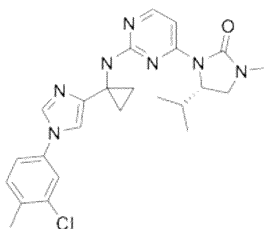
Соединение 23 было получено из промежуточного соединения A15 и промежуточного соединения B1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 418,3 $[M+H]^+$; время удерживания 0,864 мин.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-}d_1$, 400 МГц): δ 8,08-8,00 (м, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,53-7,42 (м, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,07-6,95 (м, 4H), 6,13-6,05 (м, 1H), 5,24-5,17 (м, 1H), 4,48-4,46 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,38-3,33 (м, 1H), 3,18-3,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,33-2,32 (д, $J=6,0$ Гц, 4H), 1,46-1,43 (м, 2H), 0,88-0,63 (м, 8H)).

Пример 24. Получение соединения 24

(S)-3-(2-((1-(1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



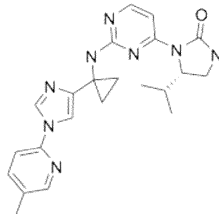
Соединение 24 было получено из промежуточного соединения A16 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 466,2 $[M+H]^+$; время удерживания 1,036 мин.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-}d_1$, 400 МГц): δ 8,16 (с, 1H), 7,94-7,71 (м, 2H), 7,33-7,31 (м, 2H), 7,15-7,13 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,41-4,40 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,16-3,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 40 (с, 4H), 1,49 (с, 2H), 0,96-0,87 (м, 2H), 0,80-0,66 (м, 6H).

Пример 25. Получение соединения 25

(S)-5-изопропил-1-(2-((1-(1-(5-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-он



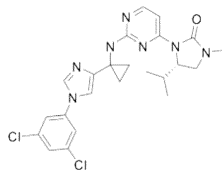
Соединение 25 было получено из промежуточного соединения A17 и промежуточного соединения B1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 419,2 $[M+H]^+$; время удерживания 0,350 и 0,830 мин.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-}d_1$, 400 МГц): δ 8,52 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,99 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,56 (с, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,25 (с, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,39 (с, 1H), 1,55-1,43 (м, 2H), 1,00-0,98 (м, 2H), 0,71 (с, 6H).

Пример 26. Получение соединения 26

(S)-3-(2-((1-(1-(3,5-дихлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



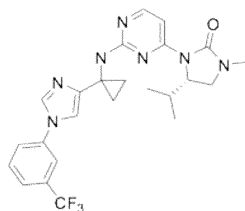
Соединение 26 было получено из промежуточного соединения A18 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 486,3 $[M+H]^+$; время удерживания 1,31 мин (2,00 мин).

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-}d_1$, 400 МГц): δ 10,86 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (с, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,30 (с, 2H), 7,18 (с, 1H), 4,44-4,42 (м, 1H), 3,47-3,42 (м, 1H), 3,19 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,28-2,25 (м, 1H), 1,64-1,40 (м, 4H), 0,78-0,67 (м, 6H).

Пример 27. Получение соединения 27

(S)-4-изопропил-1-метил-3-(2-((1-(1-(3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино))имидазолидин-2-он



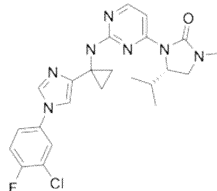
Соединение 27 было получено из промежуточного соединения A14 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 486,3 $[M+H]^+$; время удерживания 1,018 мин.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-}d_1$, 400 МГц): δ 9,40-9,27 (м, 1H), 8,45-8,35 (м, 1H), 7,97-7,95 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,76-7,74 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55-7,52 (м, 3H), 3,27-3,14 (м, 1H), 2,97-2,95 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,83 (с, 1H), 1,03-0,99 (м, 2H), 0,69 (с, 1H), 0,50 (с, 1H), 0,23 (с, 6H).

Пример 28: Получение соединения 28

(S)-3-(2-((1-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



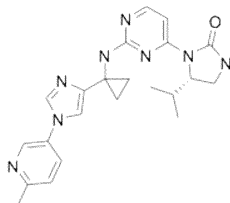
Соединение 28 было получено из промежуточного соединения A19 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 470,1 $[M+H]^+$; время удерживания 1,012 мин.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-}d_1$, 400 МГц): δ 8,00-7,95 (м, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,38-7,23 (м, 4H), 4,49 (с, 1H), 3,46 (с, 1H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,28-2,26 (м, 1H), 1,72-1,54 (м, 4H), 0,95-0,69 (м, 6H).

Пример 29. Получение соединения 29

(S)-5-изопропил-1-(2-((1-(1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-2-он



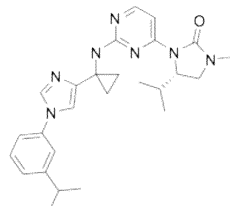
Соединение 29 было получено из промежуточного соединения A20 и промежуточного соединения B1, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 419,2 $[M+H]^+$; время удерживания 0,830 мин.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-}d_1$, 400 МГц): δ 8,52 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,99 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,56 (с, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,25 (с, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,39 (с, 1H), 1,55-1,43 (м, 2H), 1,00-0,98 (м, 2H), 0,71 (с, 6H).

Пример 30. Получение соединения 30

(S)-3-(2-((1-(1-(3-изопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



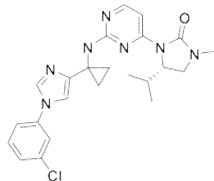
Соединение 30 было получено из промежуточного соединения A21 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1. ЖХ/МС: m/z 460,4 $[M+H]^+$; время удерживания 1,013 мин.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-}d_1$, 400 МГц): δ 11,0 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,97 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,46-7,18 (м, 5H), 4,56-4,55 (м, 1H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,21-3,17 (м, 1H), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,85 (с, 3H),

2,24-2,21 (м, 1H), 1,72-1,47 (м, 4H), 1,29-1,25 (м, 6H), 0,88-0,61 (м, 6H).

Пример 31. Получение соединения 31

(S)-3-(2-((1-(1-(3-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



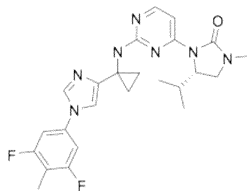
Соединение 31 было получено из промежуточного соединения A22 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 452,2 $[M+H]^+$; время удерживания 1,001 мин.

1H -ЯМР ($CDCl_3$ - d_1 , 400 МГц): δ 8,49 (с, 1H), 7,98-7,97 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,79-7,77 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,53-7,30 (м, 5H), 4,51-4,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 3,21-3,19 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,27-2,26 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 1,68-1,45 (м, 4H), 0,82-0,80 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,70-0,68 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 32. Получение соединения 32

(S)-3-(2-((1-(1-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метилимидазолидин-2-он



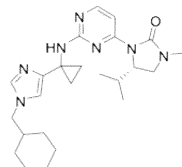
Соединение 32 было получено из промежуточного соединения A23 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 468,3 $[M+H]^+$; время удерживания 1,015 мин (2,5 мин, кислота).

1H ЯМР ($MeOD$ - d_4 , 400 МГц): δ 8,55-8,62 (м, 1H), 7,98-8,01 (м, 2H), 7,64-7,73 (м, 1H), 7,30-7,32 (м, 2H), 4,37-4,40 (м, 1H), 3,47-3,48 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,21 (м, 4H), 1,41-1,58 (м, 4H), 0,62-1,00 (м, 6H).

Пример 33. Получение соединения 33

(S)-3-(2-((1-(1-(циклогексилметил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



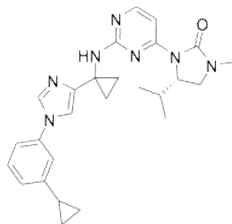
Соединение 33 было получено из промежуточного соединения A25 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 438,4 $[M+H]^+$; время удерживания 0,848 мин.

1H ЯМР ($CDCl_3$ - d_1 , 400 МГц): δ 8,07-8,08 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,54-7,55 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,72 (уш с, 1H), 4,38 (м, 1H), 3,59-3,60 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,12-3,34 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,40 (м, 1H), 0,80-1,70 (м, 21H).

Пример 34. Получение соединения 34

(S)-3-(2-((1-(1-(3-циклопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



Соединение 34 было получено из промежуточного соединения A26 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

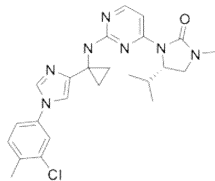
ЖХ/МС: m/z 458,5 $[M+H]^+$; время удерживания 1,12 мин (2,0 мин).

1H -ЯМР ($CDCl_3$ - d_1 , 400 МГц): δ 10,97 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,99 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18-7,11 (м, 3H), 4,55 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,20 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,25 (с, 1H), 1,96-1,95 (м, 1H), 1,72-1,49 (м, 4H), 1,08-1,05 (м, 2H), 0,84 (д, $J=7,2$

Гц, 2H), 0,75 (д, J=4,4 Гц, 2H), 0,70 (д, J=6,4 Гц, 2H).

Пример 35. Получение соединения 35

(S)-3-(2-((1-(1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



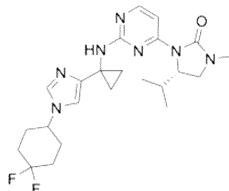
Соединение 35 было получено из промежуточного соединения A16 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 466,2 [M+H]⁺; время удерживания 1,036 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,16 (с, 1H), 7,94-7,71 (м, 2H), 7,33-7,31 (м, 2H), 7,15-7,13 (д, J=7,2 Гц, 2H), 4,41-4,40 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,16-3,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 4,0 (с, 4H), 1,49 (с, 2H), 0,96-0,87 (м, 2H), 0,80-0,66 (м, 6H).

Пример 36. Получение соединения 36

(S)-3-(2-((1-(1-(4,4-дифтороциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



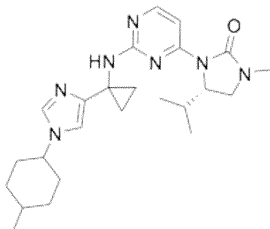
Соединение 36 было получено из промежуточного соединения A27 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 460,2 [M+H]⁺; время удерживания 0,878 мин.

¹H ЯМР (MeOD-d₄, 400 МГц): δ 8,23 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 6,74-6,75 (м, 1H), 6,13 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 4,00-4,02 (м, 1H), 3,14-3,38 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,37 (м, 1H), 1,85-2,08 (м, 8H), 1,41-1,44 (м, 2H), 0,86-0,93 (м, 2H), 0,67-0,77 (м, 6H).

Пример 37. Получение соединения 37

(S)-4-изопропил-1-метил-3-(2-((1-(1-(4-метилциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-он



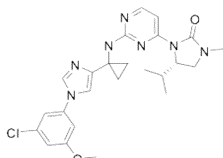
Соединение 37 было получено из промежуточного соединения A28 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 438,4 [M+H]⁺; время удерживания 0,833 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,41 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,18-3,16 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,41-2,39 (м, 1H), 2,11-1,89 (м, 10H), 1,78-1,77 (м, 3H), 1,17-1,13 (м, 3H), 0,99-0,93 (м, 6H).

Пример 38. Получение соединения 38

(S)-3-(2-((1-(1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



Соединение 38 было получено из промежуточного соединения A29 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

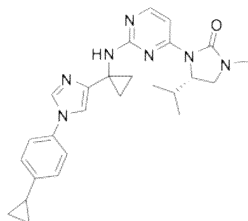
ЖХ/МС: m/z 482,2 [M+H]⁺; время удерживания 1,058 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,09-8,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,59-7,58 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,41-4,40 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H),

3,36-3,32 (м, 1H), 3,13-3,11 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,58-2,45 (м, 1H), 1,55-1,48 (м, 2H), 0,88-0,86 (м, 2H), 0,69-0,63 (м, 6H).

Пример 39. Получение соединения 39

(S)-3-(2-((1-(1-(4-циклопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он

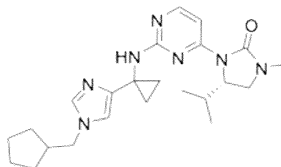


Соединение 39 было получено из промежуточного соединения A31 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1. ЖХ/МС: m/z 458,2 [M+H]⁺; время удерживания 0,967 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 10,93 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,98 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 3H), 4,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,47-3,45 (м, 1H), 3,19 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,25 (с, 1H), 1,96-1,95 (м, 1H), 1,53-1,50 (м, 4H), 1,07 (д, J=7,2 Гц, 2H), 0,82 (д, J=6,8 Гц, 2H), 0,74 (д, J=4,4 Гц, 3H), 0,69 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 40. Получение соединения 40

(S)-3-(2-((1-(1-(циклопентилметил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



Соединение 40 было получено из промежуточного соединения A32 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

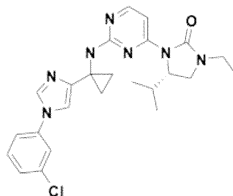
ЖХ/МС: m/z 424,4 [M+H]⁺; время удерживания 0,953 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 10,86 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,97-7,99 (м, 1H), 7,77-7,79 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,50-4,52 (м, 1H), 3,94-3,96 (м, 2H), 3,45-3,47 (м, 1H), 3,19-3,21 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,22-2,32 (м, 2H), 1,61-1,74 (м, 8H), 1,21-1,25 (м, 4H), 0,82-0,84 (м, 3H), 0,70-0,71 (м, 3H).

Пример 41. Получение соединения 41

Соединение 41 было получено из промежуточного соединения A22 и промежуточного соединения B29, используя тот же способ, что и в примере 1.

(S)-1-(2-(1-(1-(3-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-1-этил-4-изопропилимидазолидин-2-он

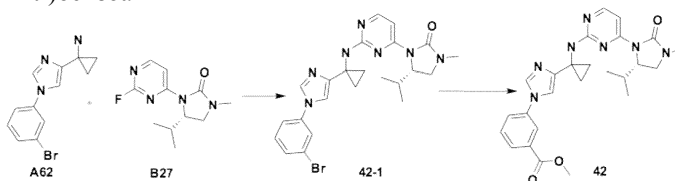


¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,87 (с, 1H), 8,02-8,01 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,84-7,82 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 3H), 7,40 (с, 2H), 4,51-4,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,50-3,38 (м, 2H), 3,35-3,21 (м, 2H), 2,26 (с, 1H), 1,70-1,54 (м, 4H), 1,20-1,16 (м, 3H), 0,83-0,81 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,72-0,71 (д, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 466,1 [M+H]⁺, время удерживания 1,040 мин.

Пример 42. Получение соединения 42

метил (S)-метил-3-(4-(1-((4-(5-изопропил-3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропил-1H-имидазол-1-ил)бензоат



Стадия 1: Промежуточное соединение 42-1

(S)-1-(2-(1-(1-(3-бромфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-4-изопропилимидазолидин-2-он было получено из промежуточного соединения A62 и промежуточного

соединения В27, используя тот же способ, что и в примере 1. ЖХ/МС: t/z 497,9 $[M+H]^+$, время удерживания 0,983 мин.

Стадия 2: Промежуточное соединения 42-1 (100 мг, 0,2 ммоль), триэтиламин (40 мг) и $PdCl_2(dppf)$ (20 мг) последовательно добавляли в 100 мл одногорлую колбу, содержащую 20 мл раствора метанола. Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. После того, как ТСХ показала, что реакция завершена, реакционную массу выпаривали и очищали хроматографическим разделением (трифторуксусная кислота) с получением соединения 42 (80 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества.

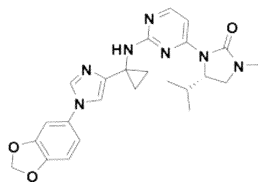
1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 10,94 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,16 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (с, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,34 (с, 1H), 4,52 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,50-3,45 (м, 1H), 3,20 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 1,71-1,50 (м, 4H), 0,81 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,69 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 476,2 $[M+H]^+$, время удерживания 0,91 мин.

Пример 43. Получение соединения 43

Соединение 43 было получено из промежуточного соединения А43 и промежуточного соединения В27, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-((1-(1-(бензо[д][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-илтио)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



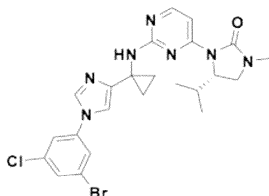
1H -ЯМР($CDCl_3$, 400 МГц): 8,09-8,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57-7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,82-6,80 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,75-6,71 (м, 2H), 6,01(с, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,43-4,41(д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,36-3,31(м, 1H), 3,13-3,11 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,37-2,35 (с, 1H), 1,25-1,21 (м, 2H), 1,19-1,14 (м, 2H), 0,69-0,56 (м, 3H), 0,06-0,00(м, 3H).

ЖХ/МС: m/z 462,3 $[M+H]^+$, время удерживания 0,86 мин

Пример 44. Получение соединения 44

Соединение 44 было получено из промежуточного соединения А35 и промежуточного соединения В27, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-((1-(1-(3-бromo-5-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он

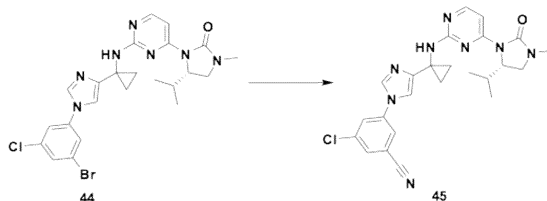


1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 8,09 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,58 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,24-7,26 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,39-4,41 (м, 1H), 3,32-3,36 (м, 1H), 3,11-3,13 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,38 (уш с, 1H), 1,23-1,25 (м, 2H), 0,81-0,84 (м, 3H), 0,64-0,70 (м, 6H).

ЖХ/МС: m/z 532,1 $[M+H]^+$, время удерживания 1,3 мин.

Пример 45. Получение соединения 45

(С)-3-хлоро-5-(4-(1-((4-(5-изопропил-3-метилимидазолин-2-он-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклопропил)-1H-имидазолидин-1-ил)фенилцианид



Соединение 44 (80 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв) и цианид цинка (75 мг, 1,5 ммоль, 10,0 экв) последовательно добавляли в сухую 25 мл одногорлую колбу и растворяли в N,N -диметилформамиде (5 мл). В атмосфере азота добавляли тетратрифенилфосфинпалладий (35 мг, 0,3 ммоль). Эту смесь нагревали до 100°C в течение 6 ч. Реакционный раствор отфильтровали и очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением продукта (С)-3-хлоро-5-(4-(1-((4-(5-изопропил-3-метилимидазолидин-2-он)-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклопропил)-1H-имидазолидин-1-ил)бензонитрил (Соединение 45) (10 мг, белое твердое вещество), выход 14,1%.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 8,03 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 6,95 (с,

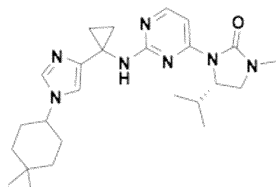
1H), 5,59 (с, 1H), 4,39-4,41(м, 1H), 3,32-3,36(м, 1H), 3,11-3,13(м, 1H), 2,77(с, 3H), 2,38 (уш с, 1H), 1,23-1,25 (м, 1H), 0,81-0,84 (м, 4H), 0,64-0,70 (м, 6H).

ЖХ/МС: m/z 477,3 [M+H]⁺, время удерживания 1,2 мин.

Пример 46. Получение соединения 46

Соединение 46 было получено из промежуточного соединения А36 и промежуточного соединения В27, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-((1-(1-(4,4-диметилциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



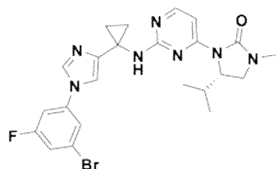
¹H ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,08 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,42-4,40 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 1H), 3,34 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,32 (м, 1H), 1,84-1,81 (м, 4H), 1,51-1,27 (м, 6H), 1,17 (м, 2H), 0,95 (с, 6H), 0,69-0,63 (м, 6H).

ЖХ/МС: m/z 454,2 [M+H]⁺, время удерживания 0,97 мин.

Пример 47. Получение соединения 47

Соединение 47 было получено из промежуточного соединения А37 и промежуточного соединения В27, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-((1-(1-(3-бромо-5-флуорофенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он

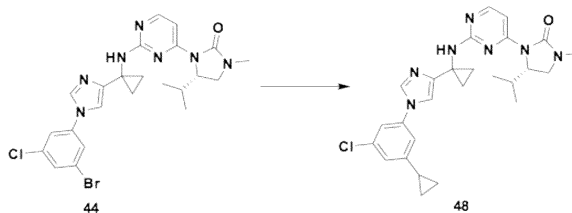


¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,09 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,59(д, J=2,8 Гц, 1H), 7,19-7,26 (м, 2H), 6,97-6,99 (м, 2H), 5,77 (с, 1H), 4,30-4,40 (м, 1H), 3,32-3,36 (м, 1H), 3,12-3,13(м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,36-2,38 (м, 1H), 1,51-1,59 (м, 2H), 1,21-1,23 (м, 3H), 0,57-0,65 (м, 6H).

ЖХ/МС: m/z 514,1 [M+H]⁺, время удерживания 1,2 мин.

Пример 48. Получение соединения 48

((С)-3-(2-((1-(1-(3-хлоро-5-циклопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



В атмосфере азота соединение 54 (100 мг, 0,189 ммоль, 1,0 экв), циклопропилбориновую кислоту (16 мг, 0,189 ммоль, 1,0 экв), 1,1'-бисдифенилфосфиноферроценпалладий дихлорид (14 мг, 0,0189 ммоль), карбонат калия (52 мг, 0,378 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и воду (5 мл) последовательно добавляли в 25 мл одnogорлую колбу. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2*10 мл). После выпаривания органическую фазу очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением продукта ((С)-3-(2-((1-(1-(3-хлоро-5-циклопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он (Соединение 48) (35 мг, белое твердое вещество), выход 37,6%.

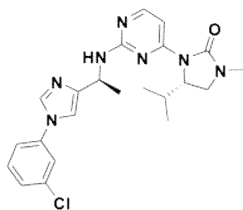
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 10,92 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,96 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,48-4,50(м, 2H), 3,44-3,48 (м, 1H), 3,18-3,21 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,87-2,90 (м, 1H), 1,92-1,93 (м, 1H), 1,46-1,57 (м, 3H), 1,08-1,10 (м, 1H), 1,02-1,04 (м, 2H), 0,62-0,81 (м, 8H).

ЖХ/МС: m/z 492,2 [M+H]⁺, время удерживания 1,1 мин.

Пример 49. Получение соединения 49

Соединение 49 было получено из промежуточного соединения А38 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-1-(2-(((С)-1-(1-(3-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-имидазолидин-2-он



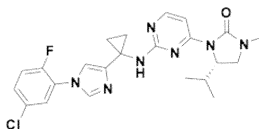
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 1,08-8,07 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,55-7,54 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 3H), 7,23 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,48-5,45 (м, 1H), 5,14 (м, 1H), 4,52 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,40 (с, 1H), 1,62-1,59 (м, 3H), 0,81-0,79 (м, 3H), 0,70-0,68 (м, 3H).

ЖХ/МС: m/z 440,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,06 мин.

Пример 50. Получение соединения 50

Соединение 50 было получено из промежуточного соединения А39 и промежуточного соединения В27, используя тот же способ, что и в примере 1.

(C)-3-(2-((1-(1-(5-хлоро-2-флуорофенил)-1Н-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



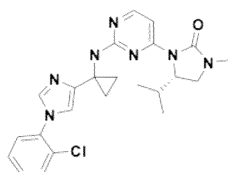
^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): δ 10,30 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,99-7,87 (м, 2H), 7,52-7,49 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 4,48-4,47 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,23-3,21 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,25 (м, 1H), 1,64-1,56 (м, 4H), 0,82-0,71 (м, 6H).

ЖХ/МС: m/z 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,08 мин.

Пример 51. Получение соединения 51

Соединение 51 было получено из промежуточного соединения А40 и промежуточного соединения В27, используя тот же способ, что и в примере 1.

(C)-3-(2-((1-(1-(2-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



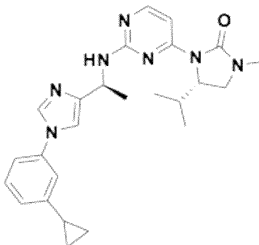
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,02 (с, 1H), 7,57 (с, 2H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,30 (с, 2H), 7,20 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,35-4,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 3,09-3,07 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,36-2,30 (м, 1H), 1,46-1,43 (м, 2H), 1,18 (с, 2H), 0,73 (с, 3H), 0,62-0,60 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,96 мин.

Пример 52. Получение соединения 52

Соединение 52 было получено из промежуточного соединения А41 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(C)-3-(2-((C)-1-(1-(3-циклопропилфенил)-1-гидроимидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



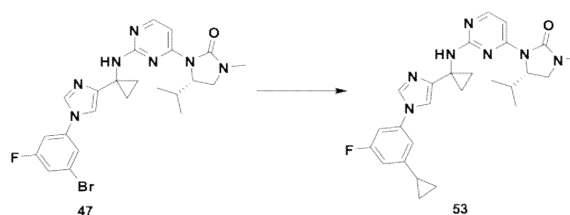
^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): δ 8,07 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,53 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,08 (д, $J=10$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,55-4,53 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,17-3,14 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,44-2,43 (м, 1H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,05-0,89 (м, 3H), 0,88-0,76 (м, 3H), 0,75-0,70 (м, 2H), 0,69-0,60 (м, 3H).

ЖХ/МС: m/z 440,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,98 мин.

Пример 53. Получение соединения 53

Соединение 53 было получено из соединения 47, используя тот же способ, что и в примере 48.

(C)-3-(2-((1-(1-(3-флуоро-5-циклопропилфенил)-1Н-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он

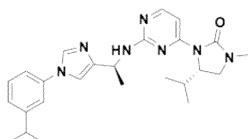


¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,06 (с, 1H), 7,59-7,66 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,68-6,79 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,39-4,41 (м, 1H), 3,32-3,37 (м, 1H), 3,12-3,14 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,45-2,48 (м, 1H), 1,92-1,97 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,08-1,10 (м, 1H), 1,04-1,06 (м, 2H), 0,76-0,93 (м, 8H).

ЖХ/МС: m/z 476,6 [M+H]⁺, время удерживания 1,32 мин.

Пример 54. Получение соединения 54

Соединение 54 было получено из промежуточного соединения A42 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.



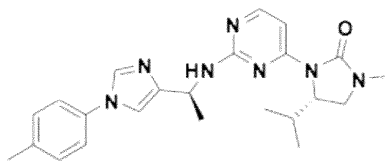
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,32 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,41 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,23 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,95 (с, 1H), 1,59 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,21 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,86 (д, J=6,6 Гц, 1H), 0,61 (д, J=21,0 Гц, 6H).

ЖХ/МС: m/z 448,3 [M+H]⁺, время удерживания 1,38 мин.

Пример 55. Получение соединения 55

Соединение 55 было получено из промежуточного соединения A43 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-4-изопропил-1-метил-3-(2-(((С)-1-(1-(п-толил)-1H-имидазол-4-ил)метил)амин)пиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он



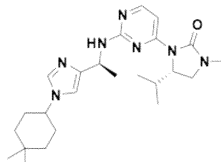
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,09-8,07 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,54-7,53 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 4H), 7,06 (с, 1H), 5,48-5,40 (м, 1H), 5,17-5,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,55-4,53 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,39 (с, 4H), 1,63 (с, 3H), 0,81-0,79 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,69-0,68 (д, J=6,4 Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 420,2 [M+H]⁺, время удерживания 0,90 мин.

Пример 56. Получение соединения 56

Соединение 56 было получено из промежуточного соединения A44 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(4,4-диметилциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



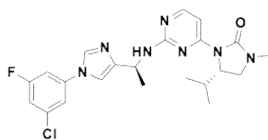
¹H ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,05 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,47 (br с, 1H), 5,16-5,12 (м, 1H), 4,56-4,54 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,38 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,20-3,17 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,63-2,60 (м, 1H), 1,93-1,73 (м, 6H), 1,54 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,38-1,32 (м, 2H), 0,99 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,92 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,77 (д, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 440,4 [M+H]⁺, время удерживания 1,00 мин.

Пример 57: Получение соединения 57

Соединение 57 было получено из промежуточного соединения A45 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(3-хлоро-5-флуорофенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



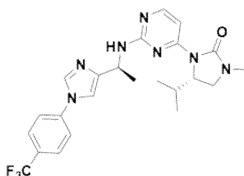
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,09-8,08 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,55-7,54 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,08-7,07 (м, 2H), 7,00-6,98 (м, 1H), 5,37-5,35 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,17-5,14 (м, 1H), 4,56-4,52 (м, 1H), 3,40-3,38 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,41 (с, 1H), 1,62-1,60 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 0,81-0,80 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,70-0,68 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,97 мин.

Пример 58. Получение соединения 58

Соединение 58 было получено из промежуточного соединения А46 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-4-изопропил-1-метил-3-(2-(((С)-1-(1-(4-трифлуорометил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)метилимидазолидин-2-он



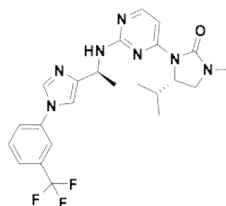
^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): δ 10,52 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,93 (д, $J=6,4$ Гц 1H), 7,82 (д, $J=2$ Гц, 2H), 7,76 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,61 (м, 3H), 5,45 (с, 1H), 4,62 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,53 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,24 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,93 (с, 3H), 3,30 (с, 1H), 1,71 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 0,87 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,71 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 474,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,14 мин.

Пример 59: Получение соединения 59

Соединение 59 было получено из промежуточного соединения А47 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-4-изопропил-1-метил-3-(2-(((С)-1-(1-(3-трифлуорометилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-имидазолидин-2-он



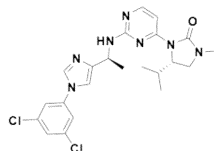
^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): δ 8,08 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,53-7,61(м, 5H), 7,14 (с, 1H), 5,37-5,39 (м, 1H), 5,16-5,18 (м, 1H), 4,53-4,55 (м, 1H), 4,08-4,09 (м, 1H), 3,35-3,38 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 1,62 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,80 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,68 (д, $J=6,8$ Гц, 3H);

ЖХ/МС: m/z 474,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,154 мин.

Пример 60. Получение соединения 60

Соединение 60 было получено из промежуточного соединения А48 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(3,5-дихлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он

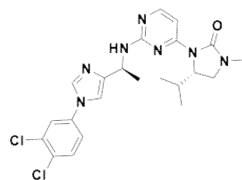


^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): δ 10,46 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,94 (д, $J=6,8$ Гц 1H), 7,78 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (с 1H) 5,46 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,54 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,24 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 1,70 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,85 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,71 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 474,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,2 мин.

Пример 61. Получение соединения 61

Соединение 61 было получено из промежуточного соединения А49 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.



(C)-1-(2-(((C)-1-(1-(3,4-дихлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропилимидазолидин-2-он

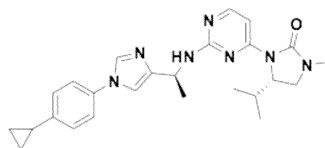
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,06 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,56-7,52 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,21-7,19 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,58-7,57 (м, 1H), 5,57-5,58 (brс, 1H), 5,13-5,17 (м, 1H), 4,51-4,55 (м, 1H), 3,38 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,15-3,18 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,37-2,41 (м, 1H), 1,60 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,79 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,68 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 474,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,14 мин.

Пример 62. Получение соединения 62

Соединение 62 было получено из промежуточного соединения A50 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(C)-3-(2-(((C)-1-(1-(4-циклопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метилимидазолидин-2-он



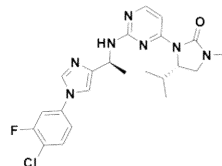
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,05 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,54 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,17-5,14 (м, 1H), 4,56-4,53 (м, 1H), 3,41-3,36 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,42 (brс, 1H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,62 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,03-0,99 (м, 2H), 0,81-0,80 (м, 3H), 0,73-0,68 (м, 5H).

ЖХ/МС: m/z 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,9 мин.

Пример 63. Получение соединения 63

Соединение 63 было получено из промежуточного соединения A51 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(C)-1-(2-(((C)-1-(1-(3-флуоро-4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропилимидазолидин-2-он



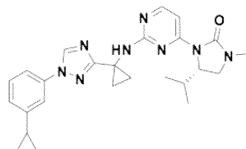
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,07 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,16-7,08 (м, 3H), 5,42 (с, 1H), 5,15 (м, 1H), 4,54-4,53 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,38-2,40 (м, 1H), 2,02 (м, 3H), 0,80 (м, 3H), 0,68 (м, 3H).

ЖХ/МС: m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,1 мин.

Пример 64. Получение соединения 64

Соединение 64 было получено из промежуточного соединения A60 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(C)-3-(2-(((1-(1-(3-циклопропилфенил)-1H-[1,2,4]-триазол-3-ил)циклопропил)амино)-1-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



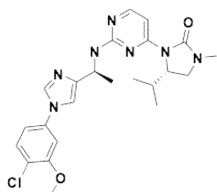
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,32 (с, 1H), 8,13-8,11 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,59-7,57 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,30-7,29 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,41-4,39 (м, 1H), 3,33-3,28 (м, 1H), 3,12-3,09 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,37-2,33 (м, 1H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,62 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 1,38-1,31 (м, 2H), 1,03-0,99 (м, 2H), 0,74-0,70 (м, 5H), 0,61-0,60 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 459,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,0 мин.

Пример 65. Получение соединения 65

Соединение 65 было получено из промежуточного соединения A52 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(4-хлор-3-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



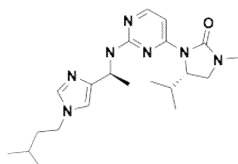
^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): δ 8,09 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,54-7,53 (м, 1H), 7,44-7,42 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,89-6,86 (м, 2H), 5,35-5,33 (м, 1H), 5,18-5,14 (м, 1H), 5,56-5,52 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,41-3,36 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,43 (с, 1H), 1,62 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,81 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,69 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,93 мин.

Пример 66. Получение соединения 66

Соединение 66 было получено из промежуточного соединения А53 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-изопентил-1Н-имидазол-4-ил)ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метил-2-он

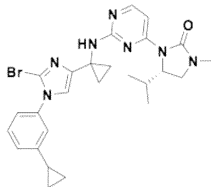


^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): δ 8,06 (с, 1H), 7,51-7,50 (м, 1H), 7,39-7,38 (м, 1H), 6,72-6,71 (м, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,86-3,84 (м, 2H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,18-3,16 (м, 1H), 2,85 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,46 (с, 1H), 1,57-1,55 (м, 3H), 0,94-0,91 (м, 6H), 0,83-0,70 (м, 9H).

ЖХ/МС: m/z 400,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,72 мин.

Пример 67. Получение соединения 67

Соединение 67 было получено из промежуточного соединения А61 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

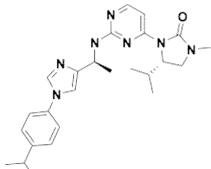


^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,05 (с, 1H), 7,55 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,00-7,11 (м, 2H), 6,84-6,93 (м, 2H), 5,79 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,32-3,39 (м, 2H), 3,14-3,16 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,32-2,37 (м, 1H), 1,57-1,60 (м, 2H), 1,18-1,20 (м, 3H), 0,99-1,01 (м, 2H), 0,67-0,85 (м, 8H);

ЖХ/МС: m/z 536,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,34 мин.

Пример 68. Получение соединения 68

Соединение 68 было получено из промежуточного соединения А54 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

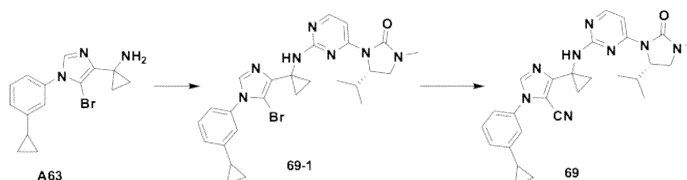


^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,08-8,02 (м, 1H), 7,98 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=14,7$, 8,5 Гц, 2H), 7,30 (дд, $J=6,9$, 4,7 Гц, 4H), 6,90 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,40 (дд, $J=6,4$, 3,4 Гц, 1H), 3,36 (дд, $J=11,7$, 7,3 Гц, 1H), 3,15 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,88 (дд, $J=13,7$, 6,9 Гц, 1H), 2,70 (д, $J=4,1$ Гц, 3H), 2,02-1,90 (м, 1H), 1,43 (т, $J=7,9$ Гц, 3H), 1,17 (дд, $J=6,9$, 2,3 Гц, 6H), 0,67 (дд, $J=54,0$, 47,1 Гц, 6H).

ЖХ/МС: m/z 448,3/1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,89 мин.

Пример 69. Получение соединения 69

(С)-1-(3-циклопропилфенил)-4-(1-((4-(5-изопропил-3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклопропил)-1Н-имидазол-5-карбонитрил



Этап 1: Промежуточное соединение 69-1 было получено из промежуточного соединения A63 и промежуточного соединения B27, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 536,2 $[M+H]^+$, время удерживания 1,11 мин.

Этап 2: Промежуточное соединение 69-1 (45 мг, 0,083 ммоль), $Zn(CN)_2$ (98 мг, 0,838 ммоль), порошок Zn (10 мг) и каталитическое количество $PdCl_2(dppf)$ последовательно добавляли в сухую пробирку для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения, содержащую 4 мл N,N-диметилформамида, продували азотом 3 раза, нагревали до 140°C и подвергали реакции в течение 2 ч. После обнаружения на жидкостной хроматомасс-спектрометрии, что реакция завершена, фильтровали и разделяли высокоэффективной жидкостной препаративной хроматографией с получением продукта 69 (20 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества.

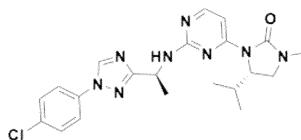
1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 10,78 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,97 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,79-7,72 (м, 2H), 7,29-7,26 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,47 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,45 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,19 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,36-2,26 (м, 2H), 1,65-1,45 (м, 4H), 1,27 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,89 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 0,79 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,67 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 483,2 $[M+H]^+$, время удерживания 1,03 мин.

Пример 70. Получение соединения 70

Соединение 70 было получено из промежуточного соединения A59 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)амино)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он

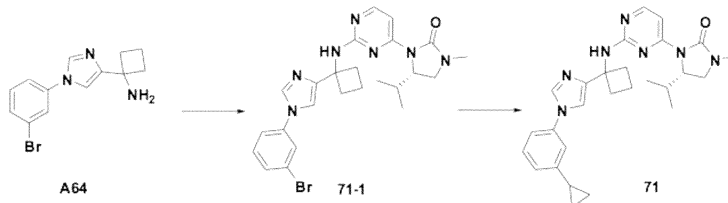


1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 8,44 (с, 1H), 8,10-8,08 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 3H), 7,47-7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,69 (с, 1H), 5,36-5,33 (м, 1H), 4,60-4,56 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 1H), 3,20-3,17 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,49 (с, 1H), 1,68-1,66 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,86-0,85 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,61-0,60 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 441,2 $[M+H]^+$, время удерживания 1,0 мин.

Пример 71. Получение соединения 71

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(3-циклопропилфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклобутил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



Этап 1: Соединение 71-1 было получено из промежуточного соединения A64 и промежуточного соединения B27, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 510,2 $[M+H]^+$, время удерживания 1,05 мин.

Этап 2: Промежуточное соединение 71-1 (60 мг, 0,117 ммоль), циклопропилбориновую кислоту (25 мг, 0,294 ммоль), карбонат цезия (95 мг, 0,294 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ добавляли в 50 мл круглодонную колбу, содержащую 8 мл толуола, и оставляли на ночь при 100°C в атмосфере азота. После обнаружения на жидкостной хроматомасс-спектрометрии, что реакция завершена, систему выпаривали и очищали на предварительно приготовленной ВЭЖХ с получением соединения 71 (35 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества.

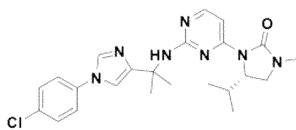
1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 10,87 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,93 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,25 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 3H), 4,37 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,43 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,16 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,88-2,78 (м, 7H), 2,25-2,23 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 2H), 1,07 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 0,82 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,76 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 0,64 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 472,2 $[M+H]^+$, время удерживания 1,0 мин.

Пример 72. Получение соединения 72

Соединение 72 было получено из промежуточного соединения A55 и промежуточного соединения B8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((1-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)проп-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



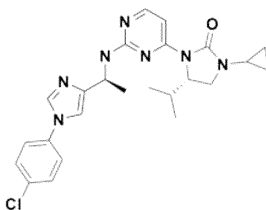
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,06-8,04 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,52-7,51 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,43-7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,28-7,26 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,38-4,35 (м, 1H), 3,34-3,29 (м, 1H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,24 (с, 1H), 1,86 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 0,76-0,74 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,64-0,62 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,00 мин.

Пример 73. Получение соединения 73

Соединение 73 было получено из промежуточного соединения А2 и промежуточного соединения В11, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-циклопропилимидазолидин-2-он



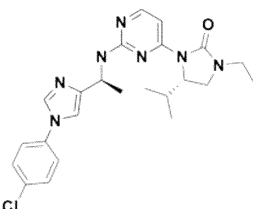
^1H ЯМР (CDCl_3 - d_1 , 400 МГц): δ 8,08 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,55-7,53 (м 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,36-5,34 (м, 1H), 5,16-5,15 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,15-3,12 (м, 1H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,38 (с, 1H), 1,62-1,61 (м, 3H), 0,87-0,83 (м, 7H), 0,80-0,64 (м, 4H).

ЖХ/МС: m/z 466,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,03 мин.

Пример 74. Получение соединения 74

Соединение 74 было получено из промежуточного соединения А2 и промежуточного соединения В9, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(4-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-1-этил-4-изопро-2-он



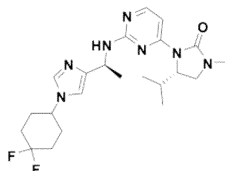
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 10,33 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,97 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,56 (с, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,55 (с, 1H), 4,64 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,55-3,42 (м, 2H), 3,40-3,26 (м, 2H), 3,23 (с, 1H), 1,73 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 1,20 (т, $J=14,4$ Гц, 3H), 0,86 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,72 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 454,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,95 мин.

Пример 75. Получение соединения 75

Соединение 75 было получено из промежуточного соединения А56 и промежуточного соединения В8, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(4,4-дифлуороциклогексил)-1Н-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



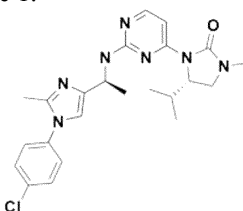
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,88 (brс, 1H), 7,71-7,73 (м, 2H), 7,52-7,54 (м, 1H), 6,90 (brс, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,07 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,40-3,44 (м, 1H), 3,19-3,22 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,46 (brс, 1H), 1,91-2,24 (м, 8H), 0,99 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,90-0,94 (м, 6H);

ЖХ/МС: m/z 448,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,76 мин.

Пример 76. Получение соединения 76

Соединение 76 было получено из промежуточного соединения А57 и промежуточного соединения

В8, используя тот же способ, что и в примере 1.



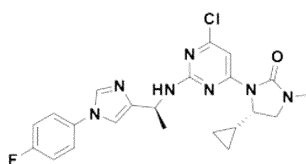
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,05 (д, $J=6,0$ Гц 1H), 7,52 (д, $J=6,0$ Гц 1H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,19-7,15 (м, 2H), 6,78 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,40 (т, $J=5,6$ Гц 1H), 5,07 (т, $J=3,6$ Гц 1H), 4,55 (т, $J=6,0$ Гц 1H), 3,38 (т, $J=9,6$ Гц 1H), 3,17 (т, $J=6,0$ Гц 1H), 2,86 (с, 3H), 2,45 (с, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,70-1,35 (м, 3H), 0,83-0,70 (м, 3H), 0,05-0,10 (м, 3H).

ЖХ/МС: m/z 454,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,99 мин.

Пример 77. Получение соединения 77

Соединение 77 было получено из промежуточного соединения А58 и промежуточного соединения В10, используя тот же способ, что и в примере 1.

(S)-3-(6-хлоро-2-(((S)-1-(1-(4-флуорофенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-циклопропил-1-метилимидазолидин-2-он



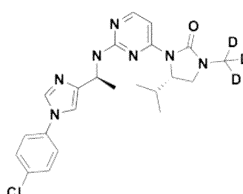
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 7,71 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,33-7,30 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,44-5,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,8 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 3,48-3,43 (м, 1H), 3,10-3,07 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 1,60-1,58 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,15-1,13 (м, 1H), 0,35-0,31 (м, 2H), 0,16-0,15 (м, 2H).

ЖХ/МС: m/z 456,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,12 мин.

Пример 78: Получение соединения 78

Соединение 78 было получено из промежуточного соединения А2 и промежуточного соединения В12, используя тот же способ, что и в примере 1.

(S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-тридегтерометилимидазол-2-он



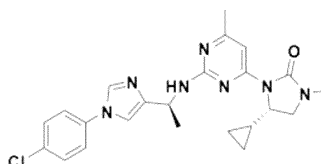
^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-}d_1$, 400 МГц): δ 8,80 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,52 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,33 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,54-4,52 (м, 1H), 3,37 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,17-3,14 (м, 1H), 2,20 (с, 1H), 1,61 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,78 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,67 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,88 мин.

Пример 79. Получение соединения 79

Соединение 79 было получено из промежуточного соединения А2 и промежуточного соединения В13, используя тот же способ, что и в примере 1.

(S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)-6-метилпиримидин-4-ил)-4-циклопропил-1-метилимидазолидин-2-он



^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 10,63 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,57 (с, 1H), 3,61-4,58 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,17 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,69 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,08 (с, 1H), 0,30-0,19 (м, 4H).

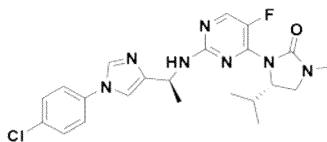
ЖХ/МС: m/z 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,0 мин.

Пример 80. Получение соединения 80

Соединение 80 было получено из промежуточного соединения А2 и промежуточного соединения В14, используя тот же способ, что и в примере 1.

(S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)-5-флуоропиримидин-4-ил)-1-

изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



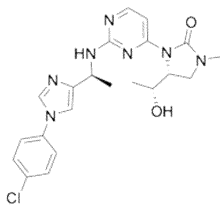
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,13 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,45-7,43 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,30-7,28 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,42-5,35 (м, 1H), 5,15-5,05 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,40-3,6 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 0,79-0,77 (д, $J=5,6$ Гц, 3H), 0,74-0,73 (д, $J=4,8$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,06 мин.

Пример 81. Получение соединения 81

Соединение 81 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B15, используя тот же способ, что и в примере 1.

(R)-3-(2-((C)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-)-1-гидрокси-этил)-1-метилимидазолидин-2-он

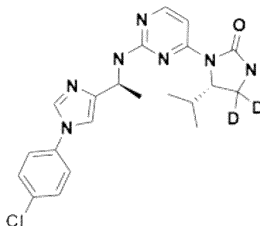


^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 10,63 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,57 (с, 1H), 3,41-4,58 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 1H), 3,17 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,69 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,08 (с, 1H), 0,30-0,19 (м, 4H).

ЖХ/МС: m/z 442,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 0,82 мин.

Пример 82. Получение соединения 82

(C)-1-(2-(((C)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4,4-дидейтеро-5-изопропилимидазолидин-2-он



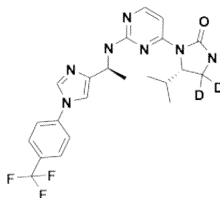
Соединение 82 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B16, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 428,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 0,838 мин.

^1H -ЯМР (CDCl_3 - d_1 , 400 МГц): δ 8,08 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,48 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,51 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,18-5,14 (м, 1H), 4,65 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 2,43-2,42 (м, 1H), 1,62 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,79 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,75 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 83. Получение соединения 83

(C)-1-(2-(((C)-1-(1-(4-(трифлуорометил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4,4-дидейтеро-5-изопропилимидазолидин-2-он



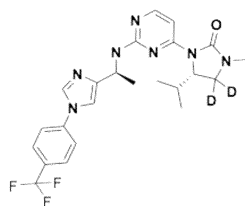
Соединение 83 было получено из промежуточного соединения A46 и промежуточного соединения B16, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 462,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 0,922 мин.

^1H -ЯМР (CDCl_3 - d_1 , 400 МГц): δ 8,10 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 5,43 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,19-5,16 (м, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,65 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 2,43-2,42 (м, 1H), 1,63 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 0,79 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,75 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 84. Получение соединения 84

(C)-3-(2-(((C)-1-(1-(4-(трифлуорометил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5,5-дидейтеро-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



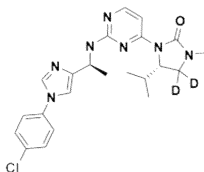
Соединение 84 было получено из промежуточного соединения A46 и промежуточного соединения B17, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 476,2 $[M+H]^+$; время удерживания 0,969 мин.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): δ 8,07 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,48 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,19-5,16 (м, 1H), 4,52 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,43-2,42 (м, 1H), 1,62 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,79 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,67 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

Пример 85. Получение соединения 85

(C)-3-(2-(((C)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5,5-дидейтеро-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



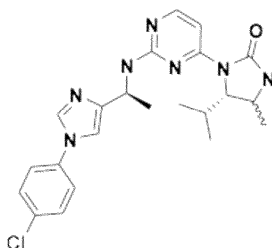
Соединение 85 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B17, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 442,2 $[M+H]^+$; время удерживания 0,902 мин.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): δ 8,08 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,53 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 5,32 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,17-5,13 (м, 1H), 4,52 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,43-2,40 (м, 1H), 1,62 (д, $J=3,2$ Гц, 3H), 0,79 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,67 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 86. Получение соединения 86 и соединения 87

(5C)-1-(2-(((C)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-4-метилимидазолидин-2-он



Соединение 86 (одинокный изомер) было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B18, используя тот же способ, что и в примере 1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 10,62 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,86 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,44-7,38 (м, 2H), 5,60-5,57 (м, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,71 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,40 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,93-0,81 (м, 6H).

ЖХ/МС: m/z 440,2 $[M+H]^+$; время удерживания 0,97 мин.

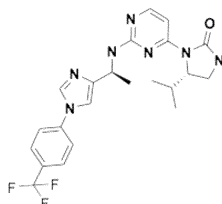
Соединение 87 (одинокный изомер) было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B19, используя тот же способ, что и в примере 1.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,110-8,096 (м, 1H), 7,753-7,751 (м, 1H), 7,488-7,473 (м, 1H), 7,437-7,416 (м, 2H), 7,281-7,264 (м, 2H), 7,067 (с, 1H), 5,367-5,347 (м, 1H), 5,236-5,166 (м, 1H), 4,725-4,696 (м, 2H), 4,088-4,018 (м, 1H), 2,183-2,173 (м, 1H), 1,616 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,34 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,881-0,864 (м, 6H).

ЖХ/МС: m/z 440,2 $[M+H]^+$; время удерживания 0,89 мин.

Пример 87. Получение соединения 88

(C)-5-изопропил-1-(2-(((C)-1-(1-(4-(трифлуорометил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино))имидазолидин-2-он



Соединение 88 было получено из промежуточного соединения A46 и промежуточного соединения

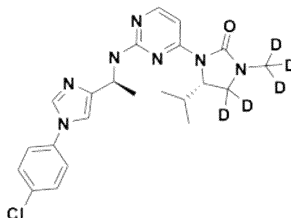
B1, используя тот же способ, что и в примере 1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,12-8,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75-7,73 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,52-7,51 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,48-7,46 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,36-5,34 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,20-5,14 (м, 1H), 4,70-4,65 (м, 2H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 2,45-2,40 (м, 1H), 1,64-1,63 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,81-0,80 (д, J=5,2 Гц, 3H), 0,77-0,75 (д, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 460,3 [M+H]⁺; время удерживания 0,97 мин.

Пример 88. Получение соединения 89

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5,5-дидейтеро-4-изопропил-1-дейтерометилимидазолидин-2-он



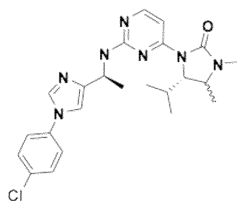
Соединение 89 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B23, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 445,3 [M+H]⁺; время удерживания 0,883 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,07 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,53 (д, J=5,60 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 5,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,17-5,15 (м, 1H), 4,52 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,43-2,40 (м, 1H), 1,61 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,79 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,67 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 89. Получение соединения 90 и соединения 91

(5С)-1-(2-(((С)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-3,4-диметилимидазолидин-2-он



Соединение 90 (одиночный изомер) было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B20, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 454,2 [M+H]⁺; время удерживания 1,02 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,64-8,62 (м, 1H), 7,94 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,43-7,38 (м, 2H), 5,66 (с, 1H), 4,87 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,89-3,85 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,15 (с, 1H), 1,72-1,66 (м, 3H), 1,41-1,34 (м, 3H), 0,82-0,69 (м, 3H).

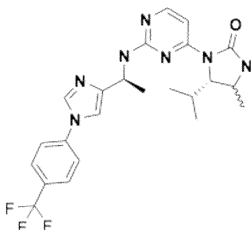
Соединение 91 (одиночный изомер) было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B21, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 454,2 [M+H]⁺; время удерживания 0,94 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,101-8,087 (м, 1H), 7,749-7,747 (м, 1H), 7,532-7,518 (м, 1H), 7,436-7,414 (м, 2H), 7,279-7,263 (м, 2H), 7,059 (с, 1H), 5,296-5,276 (м, 1H), 5,240-5,170 (м, 1H), 4,713-4,686 (м, 1H), 3,727-3,657 (м, 1H), 2,756 (с, 3H), 2,126-2,118 (м, 1H), 1,612 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,835-0,818 (м, 6H).

Пример 90. Получение соединения 92 и соединения 93

(5С)-1-(2-(((С)-1-(1-(4-трифлуорометилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-4-метилимидазолидин-2-он



Соединение 92 (одиночный изомер) было получено из промежуточного соединения A46 и промежуточного соединения B18, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 474,3 [M+H]⁺; время удерживания 0,94 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,20-5,18 (м, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,54-3,51 (м, 1H), 2,41-2,38 (м, 1H), 1,63 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,82 (д, J=6,4 Гц,

3H), 0,73 (д, J=6,8 Гц, 3H).

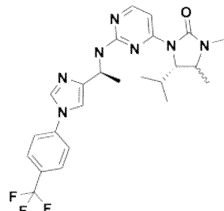
Соединение 93 (одиночный изомер) было получено из промежуточного соединения A46 и промежуточного соединения B19, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 474,3 [M+H]⁺; время удерживания 0,95 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,119-8,104 (м, 1H), 7,848 (с, 1H), 7,739-7,718 (м, 2H), 7,499-7,448 (м, 3H), 7,146 (с, 1H), 5,346-5,326 (м, 1H), 5,252-5,184 (м, 1H), 4,724-4,697 (м, 1H), 4,651 (с, 1H), 4,090-4,020 (м, 1H), 2,172 (с, 1H), 1,626 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,880-0,863 (м, 6H).

Пример 91. Получение соединения 94 и соединения 95

(4С)-4-изопропил-1,5-метил-3-(2-(((С)-1-(1-(4-трифлуорометилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он



Соединение 94 (одиночный изомер) было получено из промежуточного соединения A46 и промежуточного соединения B20, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 488,3 [M+H]⁺; время удерживания 1,00 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 10,57 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89-7,83 (м, 3H), 7,77 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,70-5,68 (м, 1H), 4,87 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,90-3,87 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,05 (с, 1H), 1,72 (д, J=5,6 Гц, 3H), 1,40 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,83-0,78 (м, 6H).

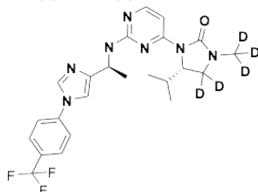
Соединение 95 (одиночный изомер) было получено из промежуточного соединения A46 и промежуточного соединения B21, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 488,3 [M+H]⁺; время удерживания 1,01 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,103-8,089 (м, 1H), 7,847-7,844 (м, 1H), 7,737-7,716 (м, 2H), 7,542-7,527 (м, 1H), 7,466-7,445 (м, 2H), 7,142 (с, 1H), 5,324-5,304 (м, 1H), 5,257-5,187 (м, 1H), 4,715-4,687 (м, 1H), 3,731-3,661 (м, 1H), 2,757 (с, 3H), 2,132-2,125 (м, 1H), 1,622 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,34 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,832-0,815 (м, 6H).

Пример 92. Получение соединения 96

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(4-трифлуорометилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-5,5-дидейтеро-4-изопропил-1-тридейтерометилимидазолидин-2-он



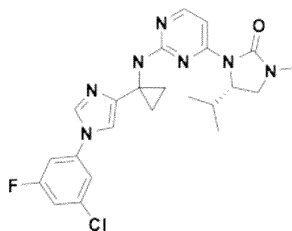
Соединение 96 было получено из промежуточного соединения A46 и промежуточного соединения B23, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 479,3 [M+H]⁺; время удерживания 1,04 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,07 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,32 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,17-5,15 (м, 1H), 4,52 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,42-2,40 (м, 1H), 1,62 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,79 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,67 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 93. Получение соединения 97

(С)-3-(2-((1-(1-(3-хлоро-5-флуорофенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



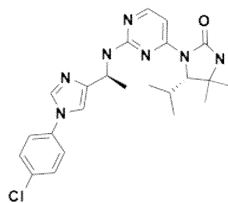
Соединение 97 было получено из промежуточного соединения A33 и промежуточного соединения B27, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 470,1 [M+H]⁺; время удерживания 1,07 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,39 (с, 1H), 7,98-7,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,81-7,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (с, 2H), 7,21-7,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,09-7,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,47-4,44 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,48-3,44 (м,

1H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,27-2,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 1,65-1,43 (м, 4H), 0,80-0,78 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,69-0,68 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 94. Получение соединения 98



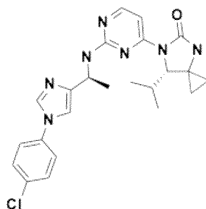
Соединение 98 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B22, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 454,3 [M+H]⁺; время удерживания 0,98 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,110-8,096 (м, 1H), 7,759-7,756 (м, 1H), 7,490-7,475 (м, 1H), 7,439-7,417 (м, 2H), 7,285-7,266 (м, 2H), 7,076 (с, 1H), 5,393-5,374 (м, 1H), 5,220-5,186 (м, 1H), 4,718 (с, 1H), 4,424-4,416 (м, 1H), 2,150-2,125 (м, 1H), 1,618 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,351 (с, 3H), 1,270 (с, 3H), 0,875-0,829 (м, 6H).

Пример 95. Получение соединения 99

(С)-6-(2-(((С)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино))пиримидин-4-ил)-7-изопропил-4,6-дизаспиро[2.4]гепт-5-он



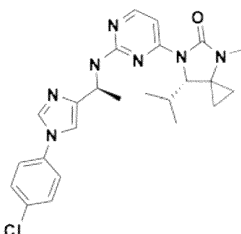
Соединение 99 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B24, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 452,2 [M+H]⁺; время удерживания 0,967 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 10,68 (д, J=7,26 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 3H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,61 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,36 (с, 1H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,71 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,29-1,25 (м, 1H), 0,98-0,78 (м, 9H).

Пример 96. Получение соединения 100

(С)-6-(2-(((С)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино))пиримидин-4-ил)-7-изопропил-4-метил-4,6-дизаспиро[2.4]гепт-5-он



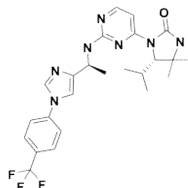
Соединение 100 было получено из промежуточного соединения A2 и промежуточного соединения B25, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 466,2 [M+H]⁺; время удерживания 1,003 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 10,61 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,56-7,52 (м, 3H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,60 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,70 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,20-1,16 (м, 2H), 1,04-1,01 (м, 1H), 0,92-0,86 (м, 4H), 0,78-0,73 (м, 3H).

Пример 97. Получение соединения 101

(С)-5-изопропил-4,4-диметил-1-(2-(((С)-1-(1-(4-(трифлуорометил)фенил)-1H-имидазол)-4-ил)этил)амино))пиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он



Соединение 101 было получено из промежуточного соединения A46 и промежуточного соединения B22, используя тот же способ, что и в примере 1.

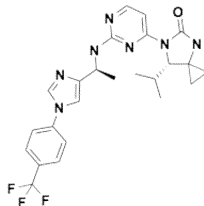
ЖХ/МС: m/z 488,3 [M+H]⁺; время удерживания 1,011 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 8,122-8,108 (м, 1H), 7,854-7,852 (м, 1H), 7,741-7,720 (м, 2H), 7,501-

7,451 (м, 3H), 7,152 (с, 1H), 5,343-5,323 (м, 1H), 5,257-5,185 (м, 1H), 4,598 (с, 1H), 4,423-4,416 (м, 1H), 2,158-2,135 (м, 1H), 1,628 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,351 (с, 3H), 1,273 (с, 3H), 0,874-0,825 (м, 6H).

Пример 98. Получение соединения 102

(С)-7-изопропил-6-(2-(((С)-1-(1-(4-трифлуорометил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино))-4,6-дiazаспиро[2.4]гепт-5-он



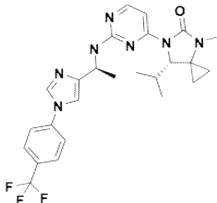
Соединение 102 было получено из промежуточного соединения А46 и промежуточного соединения В24, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 486,3 [M+H]⁺; время удерживания 0,97 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 10,59 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,83-7,78 (м, 3H), 7,62-7,58 (м, 2H), 5,52 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 2,12-2,10 (м, 1H), 1,69 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,32-1,29 (м, 1H), 1,02-0,99 (м, 1H), 0,94-0,78 (м, 8H).

Пример 99. Получение соединения 103

(С)-7-изопропил-4-метил-6-(2-(((С)-1-(1-(4-(трифлуорометил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино))-4-ил)-4,6-дiazаспиро[2.4]гепт-5-он



Соединение 103 было получено из промежуточного соединения А46 и промежуточного соединения В25, используя тот же способ, что и в примере 1.

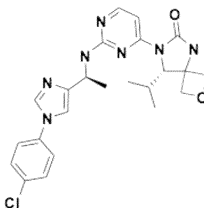
ЖХ/МС: m/z 500,2 [M+H]⁺; время удерживания 1,012 мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₁, 400 МГц): δ 10,54 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,95 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,76 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,61 (д, J=4,0 Гц, 2H), 5,59 (с, 1H), 4,58 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,05-2,03 (м, 1H), 1,70 (д, J=6,0 Гц, 3H), 1,21-1,16 (м, 2H), 0,92-0,87 (м, 4H), 0,76 (д, J=6,0 Гц, 3H).

Пример 100. Получение соединения 104

(С)-8-изопропил-7-(2-(((С)-1-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-оксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-6-он

Соединение 104 было получено из промежуточного соединения А2 и промежуточного соединения В30, используя тот же способ, что и в примере 1.

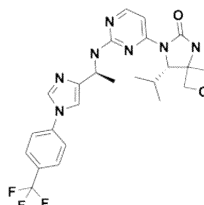


¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 8,13 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,44-7,41 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,23-5,17 (м, 2H), 4,98 (с, 1H), 4,79 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,72-4,69 (м, 1H), 4,63 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,29-2,27 (м, 1H), 1,63 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,93 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,78 (с, 3H).

ЖХ/МС: m/z 468,2 [M+H]⁺; время удерживания 0,9 мин.

Пример 101. Получение соединения 105

(С)-8-изопропил-7-(2-(((С)-1-(1-(4-трифлуорометилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-оксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-6-он



Соединение 105 было получено из промежуточного соединения А46 и промежуточного соединения

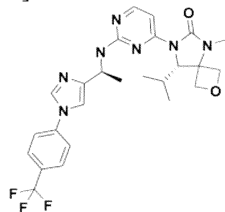
В30, используя тот же способ, что и в примере 1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,13 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75-7,70 (м, 2H), 7,52-7,42 (м, 3H), 7,016 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,41-5,37 (м, 1H), 5,25-5,17 (м, 2H), 4,98 (с, 1H), 4,79 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,31-2,28 (м, 1H), 1,64 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,94-0,83 (м, 3H), 0,71 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 502,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 1,0 мин.

Пример 102. Получение соединения 106

(С)-8-изопропил-5-метил-7-(2-(((С)-1-(1-(4-трифлуорометилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-оксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-6-он



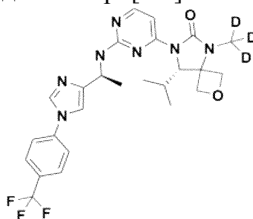
Соединение 106 было получено из промежуточного соединения А46 и промежуточного соединения В31, используя тот же способ, что и в примере 1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,11 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 7,15 (с, 1H), 5,34 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,25-5,16 (м, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,78 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,25-2,22 (м, 1H), 1,63 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,85 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,73 (д, $J=4,4$ Гц, 3H).

ЖХ/МС: m/z 516,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 1,0 мин.

Пример 103. Получение соединения 107

(С)-8-изопропил-5-тридейтерометил-7-(2-(((С)-1-(1-(4-трифлуорометилфенил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-оксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-6-он



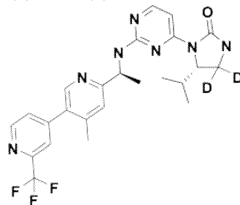
Соединение 107 было получено из промежуточного соединения А46 и промежуточного соединения В32, используя тот же способ, что и в примере 1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,11 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 7,15 (с, 1H), 5,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,25-5,16 (м, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,25-2,22 (м, 1H), 1,64 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,85 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,72 (уш с, 3H).

ЖХ/МС: m/z 519,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 1,0 мин.

Пример 104. Получение соединения 108

Соединение (С)-4,4,-дидейтеро-5-изопропил-1-(2-(((С)-1-(4-метил-2'-(трифлуорометил)-[3,4'-бипиридил]-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он



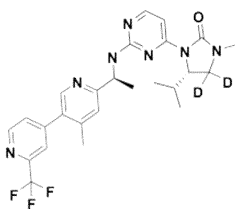
Соединение 108 было получено из промежуточного соединения А8 и промежуточного соединения В16, используя тот же способ, что и в примере 1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,82 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,11 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,52 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,71 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,16-5,15 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,18-2,05 (м, 1H), 1,60 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,73-0,67 (м, 3H).

ЖХ/МС: m/z 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 1,0 мин.

Пример 105. Получение соединения 109

((С)-4-изопропил-5,5-дидейтеро-1-метил-3-(2-(((С)-1-(4-метил-2'-(трифлуорометил)-[3,4'-бипиридил]-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)имидазолидин-2-он



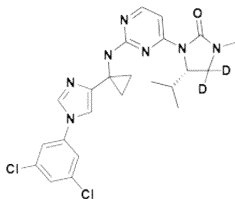
Соединение 109 было получено из промежуточного соединения А8 и промежуточного соединения В17, используя тот же способ, что и в примере 1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,82 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,09 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,55 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,69 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,16-5,15 (м, 1H), 4,48 (с, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,18-2,05 (м, 1H), 1,59 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,73-0,64 (м, 3H).

ЖХ/МС: m/z 502,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 0,98 мин.

Пример 106. Получение соединения 110

(С)-3-(2-((1-(1-(3,5-дихлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-5,5-дидейтеро-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



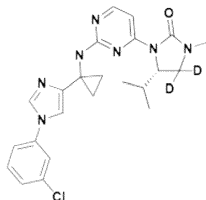
Соединение 110 было получено из промежуточного соединения А18 и промежуточного соединения В33, используя тот же способ, что и в примере 1.

ЖХ/МС: m/z 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 2,08 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=5,9$, 1,8 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,18 (д, $J=1,8$ Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,36 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,35 (с, 1H), 1,76 (с, 2H), 1,50 (дд, $J=4,7$, 2,5 Гц, 2H), 0,63 (с, 6H).

Пример 107. Получение соединения 111

(С)-3-(2-((1-(1-(3-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)циклопропил)амино)пиримидин-4-ил)-5,5-дидейтеро-4-изопропил-1-метилимидазолидин-2-он



Соединение 111 было получено из промежуточного соединения А22 и промежуточного соединения В33, используя тот же способ, что и в примере 1.

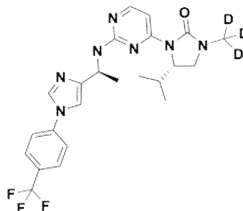
ЖХ/МС: m/z 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 1,95 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,56 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,28 (с, 2H), 7,17 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,35 (с, 1H), 1,63 (с, 2H), 1,51 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 0,64 (д, $J=21,4$ Гц, 6H).

Пример 108. Получение соединения 112

Соединение 112 было получено из промежуточного соединения А46 и промежуточного соединения В12, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(4-трифлуорофенилметил)-1H-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-тридейтерометилимидазол-2-он



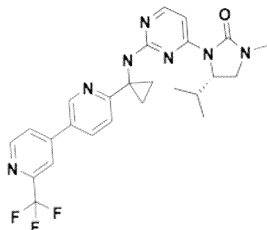
ЖХ/МС: m/z 477,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания 2,01 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,30 (с, 1H), 7,99 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,82 (с, 4H), 7,49 (с, 1H), 7,30 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 3,35 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,16 (с, 1H), 2,25-2,08 (м, 1H), 1,44 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,85-0,36 (м, 6H).

Пример 109. Получение соединения 113

Соединение 113 было получено из промежуточного соединения А30 и промежуточного соединения В28, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-3-(2-(((С)-1-(1-(4-трифлуорометилфенил)-1Н-имидазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-1-тридейтерометилимидазол-2-он



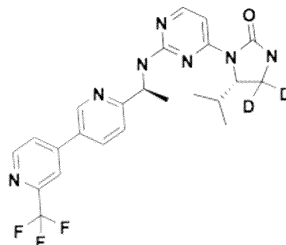
^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 МГц): 8,80 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 8,76 (с, 1Н), 8,12 (д, $J=6,0$ Гц, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,81-7,78 (м, 1Н), 7,66-7,61 (м, 2Н), 7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 5,75 (с, 1Н), 4,20-4,15 (м, 1Н), 3,29-3,27 (м, 1Н), 3,06-3,04 (м, 1Н), 2,82 (с, 3Н), 2,04-1,98 (м, 1Н), 1,83-1,77 (м, 3Н), 1,37-1,34 (м, 3Н), 0,56-0,47 (м, 4Н)

ЖХ/МС: m/z 498,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,1 мин.

Пример 110. Получение соединения 114

Соединение 114 было получено из промежуточного соединения А10 и промежуточного соединения В16, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-1-(2-(((С)-1-(2'-(трифлуорометил)-[3,4'-бипиридил]-6-ил)этил)амино)-5,5-дидейтеро-4-изопропилимидазолидин-2-он



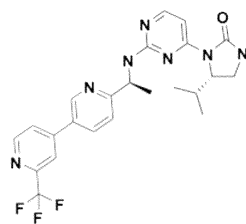
ЖХ/МС: m/z 474,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,77 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,85 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н), 8,81 (д, $J=5,0$ Гц, 1Н), 8,09 (д, $J=5,9$ Гц, 1Н), 7,90 (дд, $J=8,2$, 2,2 Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,68 (д, $J=5,2$ Гц, 1Н), 7,52-7,49 (м, 1Н), 7,47 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 5,77 (д, $J=6,5$ Гц, 1Н), 5,13 (с, 1Н), 4,65 (с, 1Н), 4,37 (с, 1Н), 2,69-2,57 (м, 1Н), 1,58 (д, $J=6,9$ Гц, 3Н), 0,93 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н), 0,83 (д, $J=6,9$ Гц, 3Н).

Пример 111. Получение соединения 115

Соединение 115 было получено из промежуточного соединения А10 и промежуточного соединения В1, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-1-(2-(((С)-1-(2'-(трифлуорометил)-[3,4'-бипиридил]-6-ил)этил)амино)-4-изопропилимидазолидин-2-он



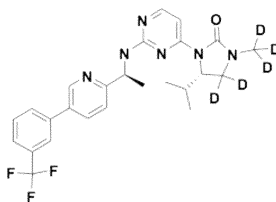
ЖХ/МС: m/z 472,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, время удерживания 1,77 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,84 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 8,81 (д, $J=5,1$ Гц, 1Н), 8,09 (д, $J=5,8$ Гц, 1Н), 7,88 (дд, $J=8,1$, 2,4 Гц, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,66 (дд, $J=5,0$, 1,5 Гц, 1Н), 7,51 (д, $J=6,0$ Гц, 1Н), 7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 5,72 (д, $J=6,5$ Гц, 1Н), 5,18 (с, 1Н), 4,75 (с, 1Н), 4,57 (с, 1Н), 3,43 (т, $J=9,4$ Гц, 1Н), 3,23 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 1,59 (с, 3Н), 0,86 (т, $J=6,9$ Гц, 1Н), 0,65 (с, 6Н).

Пример 112. Получение соединения 116

Соединение 116 было получено из промежуточного соединения А65 и промежуточного соединения В23, используя тот же способ, что и в примере 1.

(С)-4-изопропил-1-тридейтерометил-3-(2-(((С)-1-(5-(3-(трифлуорометил)фенил)пиридин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-имидазолидин-2-он-5,5-дидейтеро



ЖХ/МС: m/z 490,3 $[M+H]^+$; время удерживания 1,09 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,78 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,73 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,55 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 2,17 (с, 1H), 1,60 (т, $J=9,0$ Гц, 3H), 0,64 (м, 6H).

Контрольный состав: AG120, CAS: 1448346-63-1, приобретено у Blue Chemical Co., Ltd Шанхай.

Пример испытания 1. Влияние соединения настоящего изобретения на ферментативную активность IDH1 на молекулярном уровне.

Реактивы, расходные материалы и инструменты:

Фермент, используемый в эксперименте, был приобретен у Cayman Co.

Субстраты α -KG, НАДФН и диафораза были приобретены у Sigma; пезазурин был приобретен у J&K; а остальные реагенты были приобретены у Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.

Реакционная микропластина (6008260) была приобретена у PerkinElmer Co.

Многофункциональный планшет-ридер, используемый в эксперименте, был продуктом PerkinElmer Co., модель: EnVision.

Вода, используемая в эксперименте, была дистиллированной водой, производимой Sinopharm Group.

Получение соединения:

12000 г соединения центрифугировали в течение 5 мин, ДМСО добавляли для приготовления 10 мМ раствора, который перемешивали на вортексе, затем ультразвуковая обработка в течение 10 мин и хранили при $-40^\circ C$. Исходный раствор сначала разбавляли ДМСО до 10 мкМ раствора, а затем градиентно разбавляли 3 раза до других тестовых концентраций.

Метод определения:

Активность фермента IDH1 для превращения α -KG в 2HG измеряли по потребляемому количеству НАДФН. После завершения ферментативной реакции добавляли каталитический избыток диафоразы и реазурина, и полученный флуоресцентный сигнал мог бы отражать количество оставшегося НАДФН. В 384-луночный планшет добавляли 5 мкл ферментативной системы (150 мМ NaCl, трис-буфер pH=7,5, 10 мМ $MgCl_2$, 0,05% (масса/объем) альбумина бычьей сыворотки, 0,012 мкл фермента), 2,5 мкл соединения, 2,5 мкл смеси субстрата α -KG и НАДФН (конечная концентрация субстрата α -KG составляла 1 мМ, конечная концентрация НАДФН составляла 4 мкМ), выдерживали при комнатной температуре в течение 60 мин в темноте.

Реакция обнаружения: 5 мкл 5 мкМ раствора реазурина и 0,01 единицы диафоразы, разведенных $1 \times$ детекторным буфером, добавляли в каждую лунку, и выдерживали при комнатной температуре в течение 10 мин в темноте. Анод считывания: использовали PerkinElmer EnVision® на испытательной пластине Ex 544 Em 590. Значения IC_{50} рассчитывались с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Результаты

В табл. 1 показаны значения IC_{50} некоторых соединений по настоящему изобретению.

Буквой А обозначено значение IC_{50} менее 100 нМ; Буквой В обозначено значение IC_{50} от 100 нМ до 1000 нМ;

Буквой С обозначено значение IC_{50} 1000 нМ или более.

Таблица 1

Номер соедине- ния	IDH1 R132H	Номер соедине- ния	IDH1 R132H	Номер соедине- ния	IDH1 R132H
1	B	41	B	81	B
2	B	42	A	82	A
3	A	43	A	83	A
4	A	44	B	84	A
5	A	45	A	85	A
6	B	46	A	86	A
7	B	47	A	87	A
8	B	48	A	88	A
9	B	49	A	89	A
10	A	50	A	90	A
11	B	51	B	91	A
12	B	52	A	92	A
13	B	53	A	93	A
14	B	54	B	94	A
15	B	55	A	95	A
16	B	56	B	96	A
17	A	57	A	97	A
18	A	58	A	98	A
19	B	59	B	99	B
20	A	60	B	100	A
21	A	61	A	101	A
22	A	62	A	102	A
23	A	63	A	103	B
24	A	64	B	104	A
25	B	65	A	105	A
26	A	66	B	106	A
27	A	67	B	107	A
28	A	68	A	108	B
29	B	69	B	109	B
30	A	70	B	110	A
31	A	71	B	111	A
32	A	72	B	112	A
33	A	73	B	113	B
34	A	74	B	114	B
35	A	75	B	115	A
36	B	76	A	116	A
37	A	77	A		
38	A	78	A		
39	B	79	B	Положи- тельный контроль AG120	A
40	B	80	A		

Результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению могут эффективно ингибировать активность IDH1 при очень низкой концентрации (< 100 нМ).

Пример испытания 2. 2HG-ингибирование соединений по настоящему изобретению на линии клеток фибросаркомы HT1080

В этом эксперименте ингибирующую активность соединений по настоящему изобретению против уровня концентрации 2HG линии клеток фибросаркомы HT1080 измеряли следующим способом.

Подготовка образцов клеток:

Клетки фибросаркомы человека HT-1080 в логарифмической фазе роста ввели в 6-луночные культуральные планшеты по 2 мл на лунку и выдерживали в течение ночи. Добавляли различные концентрации соединений и выдерживали в течение 48 ч. Клетки HT-1080 трипсинизировали, затем собирали и центрифугировали по 500 г в течение 5 мин. Надосадочную жидкость удалили и клетки перераставорили в 1 мл фосфатно-солевого буферного раствора, количество клеток на образец подсчитывали счетчиком (Beckman coulter Z2, Beckman) и доводили до одного и того же значения. После центрифугирования по 500 г в течение 5 мин надосадочную жидкость удаляли и осадок клеток хранили в холодильнике при -80°C для определения 2HG.

Определение 2HG:

Обработка образца: раствор ледяного ацетонитрила, содержащий 200 мкл верапамила (внутренний стандарт), добавляли в пробирки для образцов, перемешивали в течение 1 мин и помещали в холодильник при 4°C в течение 20 мин для разрушения клеток. 100 мкл образца и 100 мкл лизата вводили на 96-луночный планшет и высушивали с помощью азотодувки, добавляли 100 мкл воды и перемешивали в вортексе до однородности.

1) Дериватизация: 100 мкл реагента дериватизации о-бензилгидроксиламина добавляли и перемешивали в шейкере в течение 1 ч до завершения реакции дериватизации.

2) Экстракция раствора: 300 мкл этилацетата добавляли отдельно, встряхивали в течение 20 мин, центрифугировали при 1900 об/мин в течение 5 мин и выдерживали в холодильнике при -70°C в течение 40 мин. Весь этилацетат перенесли в другую пластину для образца и сушили с помощью азотодувки. Для восстановления добавляли 150 мкл MeOH/ H₂O (об./об., 1/1).

3) Биоанализ: все вышеуказанные образцы анализировали с помощью LC-MS / MS (Waters ACQUITY H-Class System, Waters/AB6500, Sciex) после центрифугирования при 4000 об/мин в течение 10 мин.

Расчет скорости ингибирования и IC₅₀

Скорость ингибирования образца вычисляли по следующей формуле:

$$\text{Скорость ингибирования (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Содержание 2HG в лунке с соединением}}{\text{Содержание 2HG в отрицательной контрольной пробе}} \right) \times 100\%$$

Значения IC₅₀ рассчитывались с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Активность ингибирования уровня 2HG некоторыми соединениями на линии клеток HT1080 показана в табл. 2.

Таблица 2

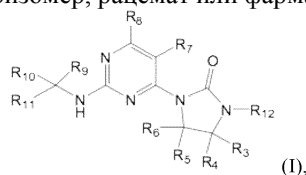
Номер соединения	HT1080 2HG Ингибирующий IC ₅₀ (нМ)	Номер соединения	HT1080 2HG Ингибирующий IC ₅₀ (нМ)
17	12.9	89	39
26	27	90	24
30	15	91	12
34	16	92	33
38	14	93	34.5
83	10	94	<10
86	66	95	<10
87	29	101	20

Положительное лекарство: AG120, IC₅₀ составляет 30 нМ

Все упомянутые литературные источники, включены в настоящее изобретение путем ссылки, как если бы они были включены индивидуально. Кроме того, следует понимать, что после прочтения вышеизложенного описания, специалистами в данной области могут быть сделаны многие изменения и модификации, и эти замены и эквивалентные изменения также попадают в объем охраны прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, его стереоизомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль



где

как R_3 , так и R_4 независимо выбраны из H, D, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила;

или R_3 и R_4 вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, или R_3 и R_4 вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} эпоксидный алкил;

как R_5 , так и R_6 независимо выбраны из H, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

или R_5 и R_6 вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

как R_7 , так и R_8 независимо выбраны из H, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила;

R_9 выбран из H, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила;

R_{10} выбран из замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила; или

R_9 и R_{10} вместе с присоединенным к ним атомом углерода образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

R_{11} выбран из замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{5-10} гетероарила, где C_{5-10} гетероарил содержит 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, а термин "замещенный" означает "имеющий один или более заместителей, выбранных из Группы А";

заместители группы А выбраны из группы, состоящей из H, D, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкоксила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{5-10} гетероарила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арилоксила, $-C(O)NHRa'$, где C_{5-10} гетероарил содержит 1-4 гетероатома, выбранных из N, O или S где Ra' выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила;

R_{12} выбран из H, D, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного циклопропила;

для R_3 - R_{10} , R_{12} термин "замещенный" означает имеющий один или более заместителей из группы В;

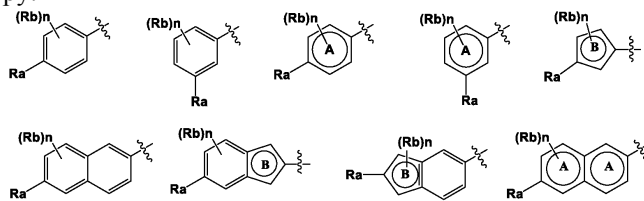
заместители группы В выбраны из группы, состоящей из H, D, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, $-OH$, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкоксила, 3-8-членной циклической углеводородной группы, аминогруппы, нитрогруппы; и

для заместителей группы А и группы В термин "замещенный" означает имеющий один или более заместителей выбранных из группы, состоящей из D, галогена, C_{1-4} алкила, трифторметила, аминогруппы, нитрогруппы, $-OH$.

2. Соединение, стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R_3 и R_4 , каждый независимо, выбраны из H, D или метила.

3. Соединение, стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R_5 представляет собой H, а R_6 представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-4} алкил, замещенный или незамещенный C_{6-10} арил или замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил.

4. Соединение, стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R_{11} имеет следующую структуру:



где кольцо А является замещенным или незамещенным C_{5-10} гетероариллом, содержащим 1-3 гетероатома,

кольцо В является замещенным или незамещенным C_{5-10} гетероариллом, содержащим 1-4 гетероатома, где гетероатом выбран из N, O или S;

Ra выбран из H, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкоксила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{5-10} гетероарила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арилоксила, $-C(O)NHRa'$,

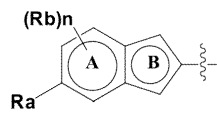
где Ra' выбран из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-8} .

циклоалкила;

R_b выбран из H, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила;

n равно 0, 1, 2 или 3.

5. Соединение, стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R_{11} имеет следующую структуру:



кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный C_{5-10} гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов,

кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный C_{5-10} гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, причем гетероатом выбирается из N, O или S;

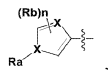
R_a выбирают из H, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{5-10} гетероарила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арилокси, $-C(O)NHR_a'$,

где R_a' выбран из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{3-8} циклоалкила;

R_b выбирают из H, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила;

n равно 0, 1, 2 или 3.

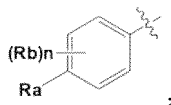
6. Соединение, стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 формулы, R_{11} является



где X является N и

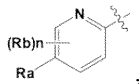
R_a , R_b и n такие, как определено в п.4.

7. Соединение, стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 формулы, R_{11} является



где R_a , R_b и n такие, как определено в п.4.

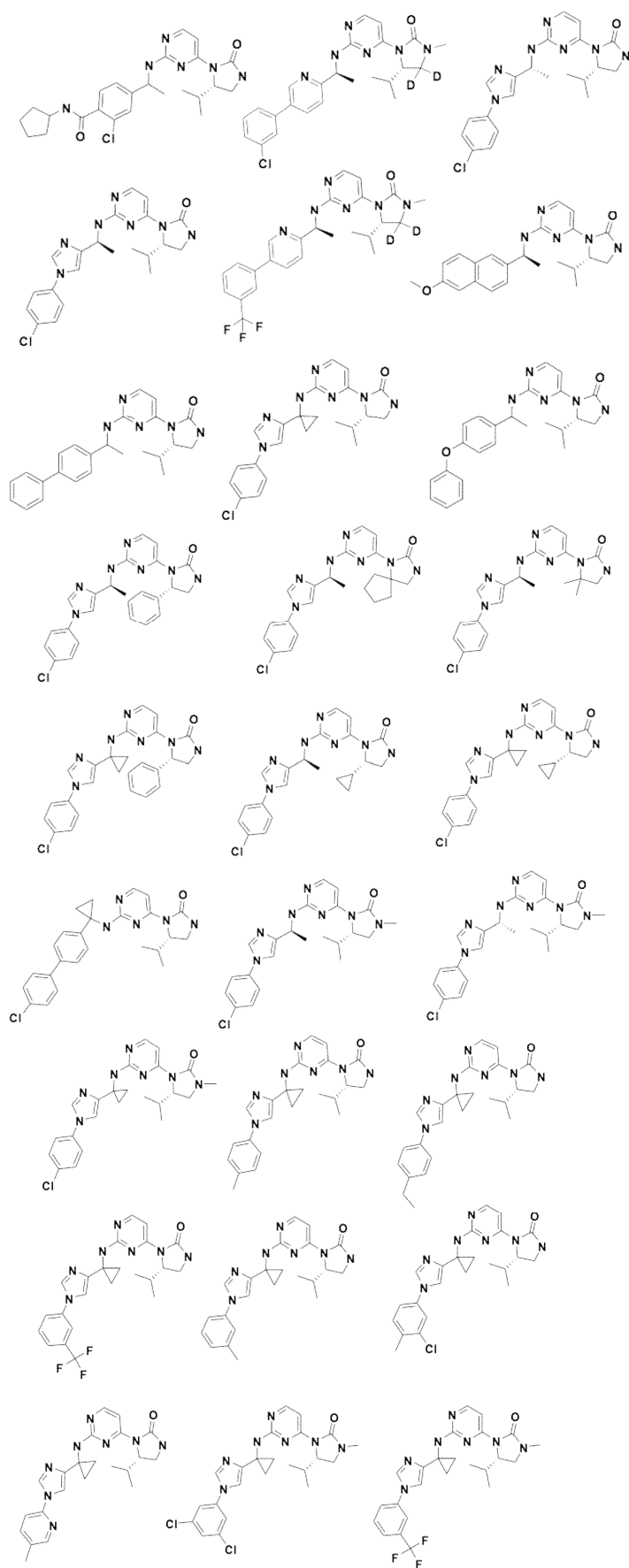
8. Соединение, его стереоизомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль по п.1 формулы, R_{11} является

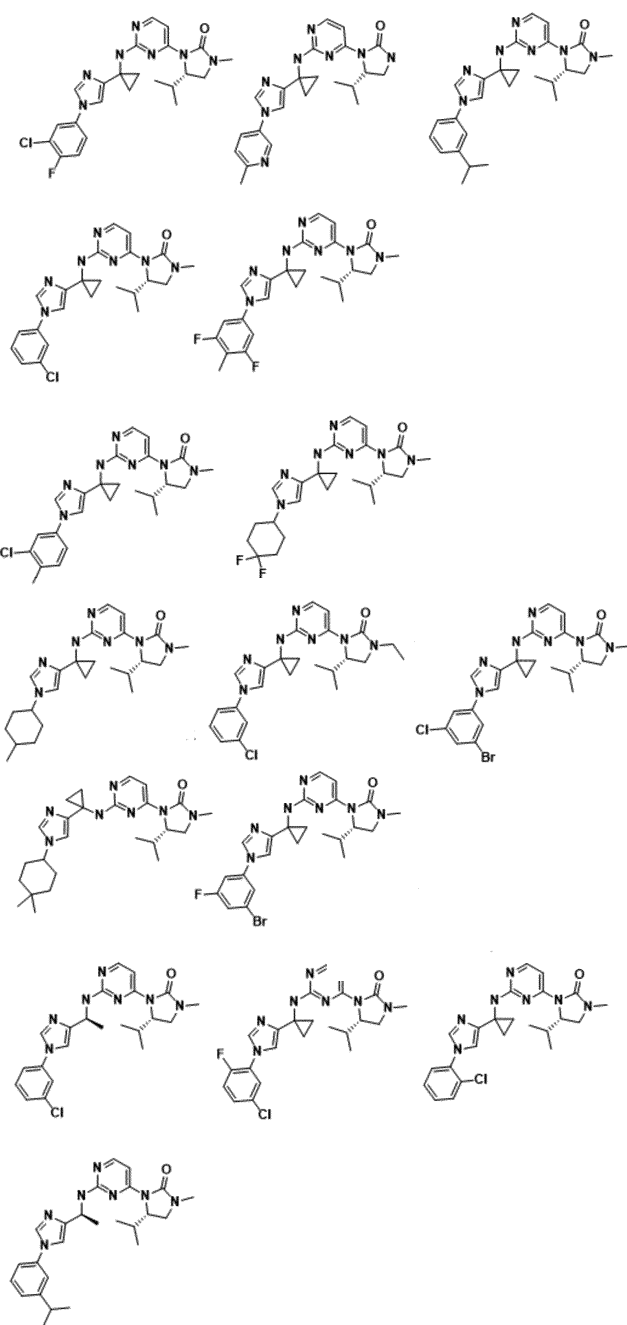


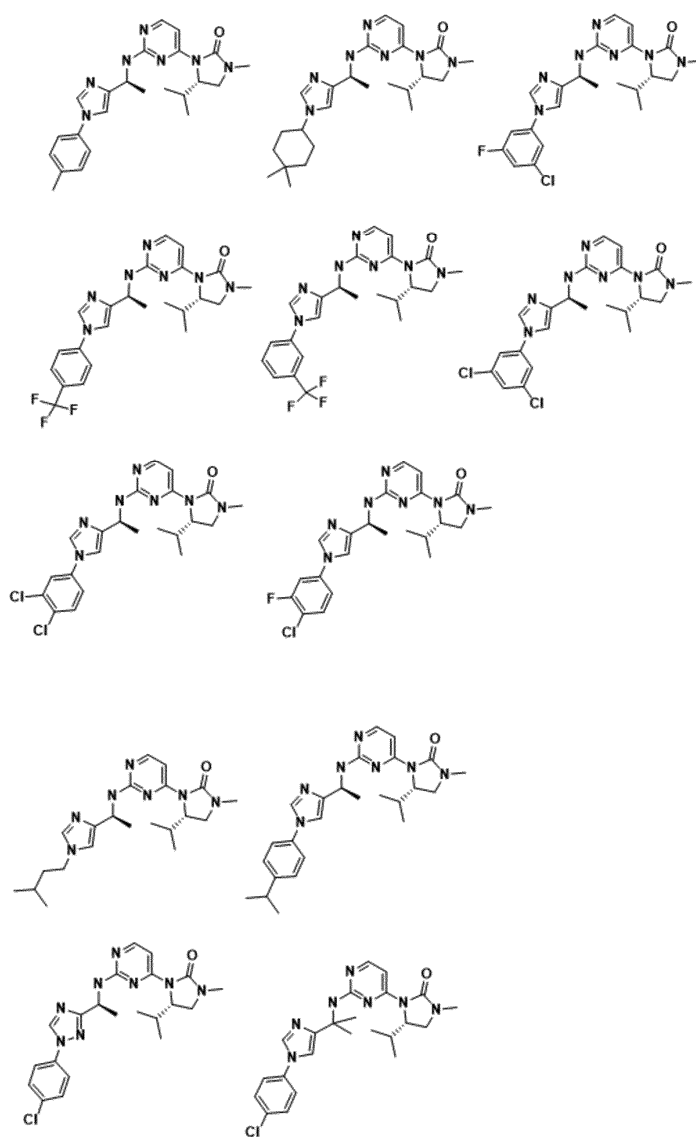
где R_a , R_b и n такие, как определено в п.4.

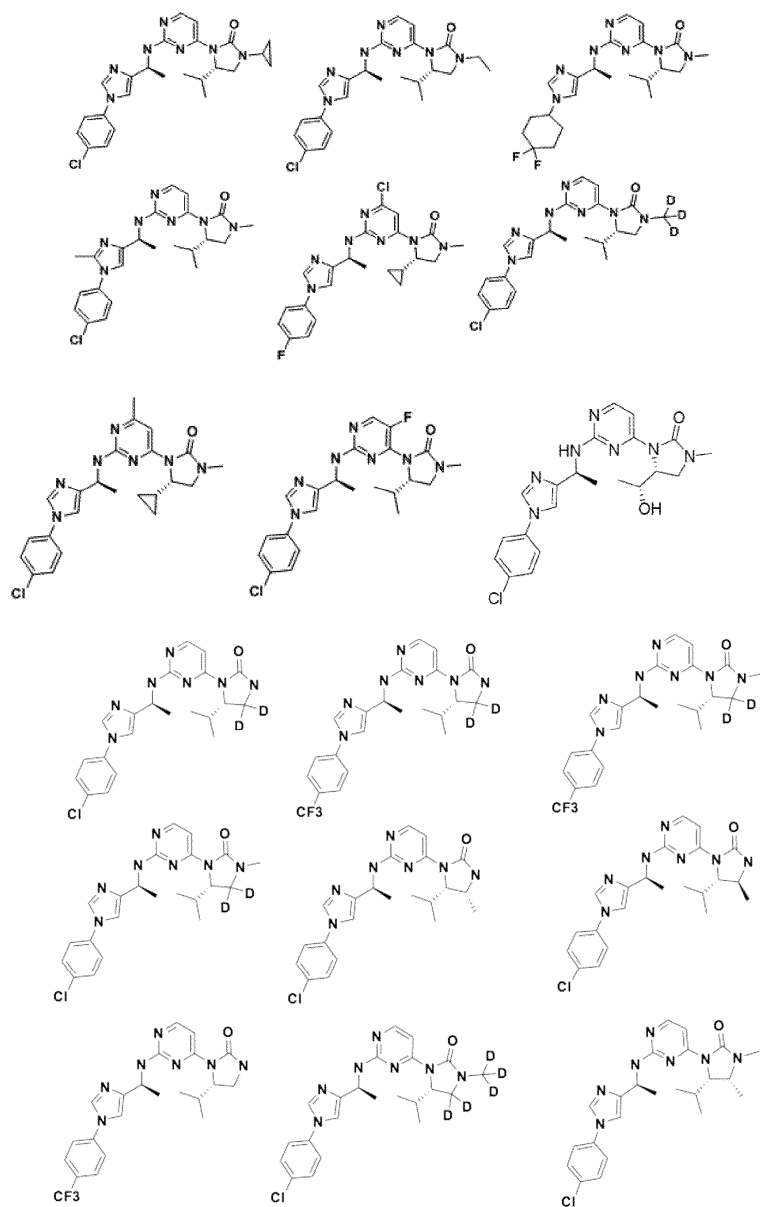
9. Соединение, его стереоизомер, рацемат или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из

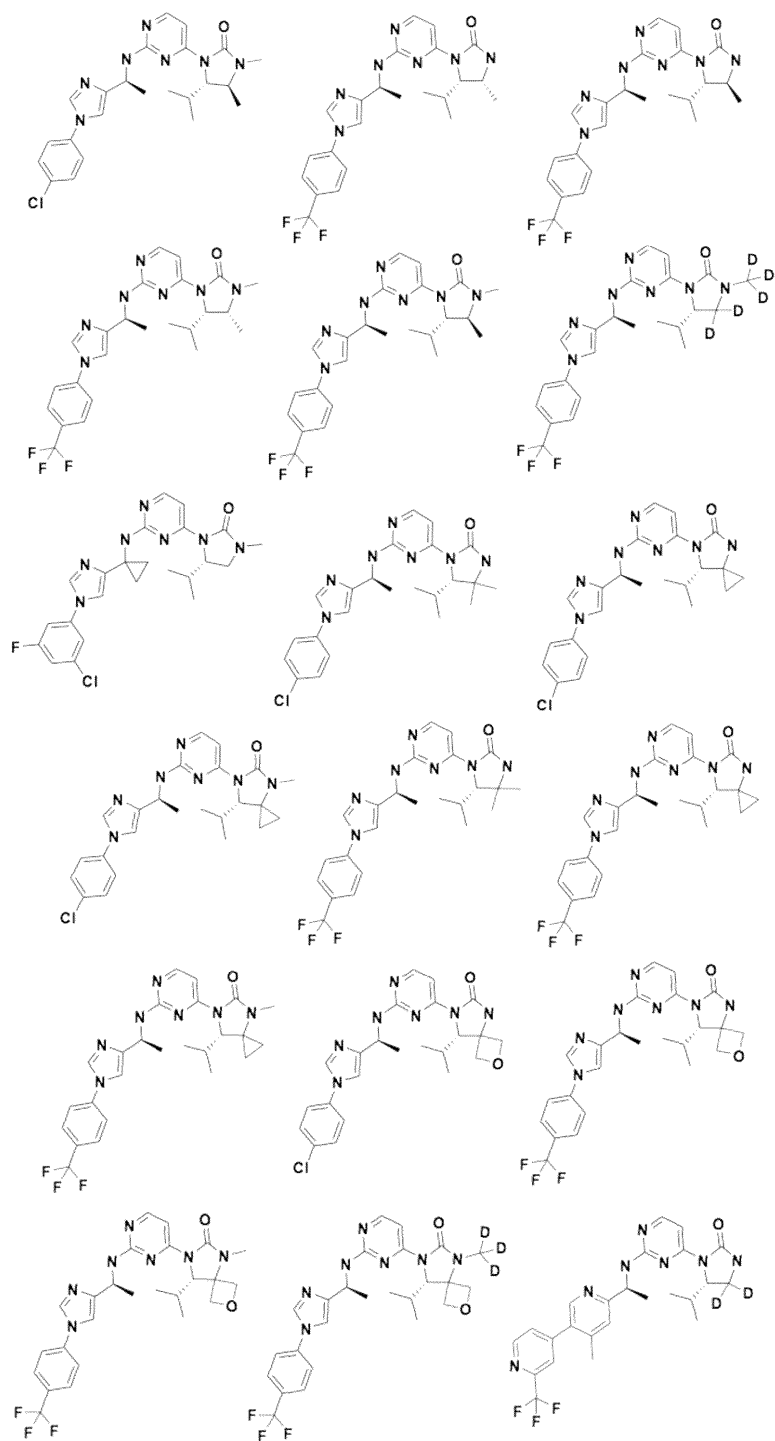
037974

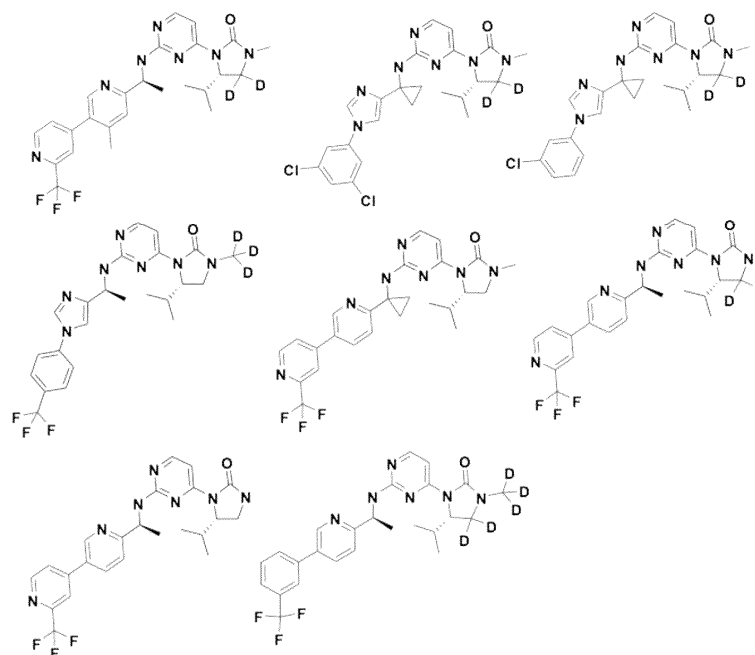








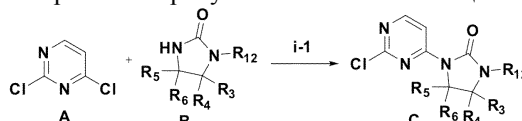




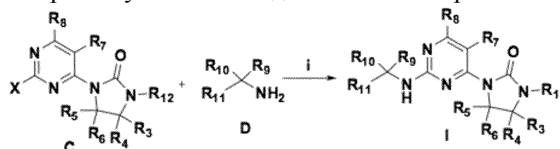
10. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения заболевания, связанного с мутацией изоцитратдегидрогеназы, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, его стереоизомера, рацемата или фармацевтически приемлемую соль по п.1 формулы, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

11. Способ получения соединения по п.1 формулы, включающий следующие стадии:

(i-1) образование промежуточного соединения С в реакции замещения с участием промежуточных соединений А и В в инертном растворителе в присутствии основного вещества



(i) испарение для удаления растворителя, получение соединения I в реакции замещения с участием промежуточного соединения С и промежуточного соединения D с нагреванием при 100°C



где X является Cl, R₇ является H, R₈ является H и R₃-R₆, R₉-R₁₂ являются такими, как определено выше;

инертный растворитель выбирают из группы, состоящей из дихлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, диоксана, диметилформамида, ацетонитрила, диметилсульфоксида, N-метил-2-пирролидона, тетрагидрофурана или их комбинации;

основное вещество выбирают из группы, состоящей из триэтиламина, диизопропилэтиламина, гидроксида натрия, карбоната калия, карбоната натрия, карбоната цезия, трет-бутилового спирта калия, трет-бутилового спирта натрия, бис(триметилсилил)азанида лития, диизопропиламида лития, бутиллития или их комбинации.

12. Применение соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по п.1 для профилактики и/или лечения заболевания, ассоциированного с мутацией изоцитратдегидрогеназы.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2