

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092674 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.04.01

(22) Дата подачи заявки  
2019.06.11

(51) Int. Cl. A61P 3/10 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)

(54) АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА GLP-1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/684,696; 62/846,944; 62/851,206

(32) 2018.06.13; 2019.05.13; 2019.05.22

(33) US

(86) PCT/IB2019/054867

(87) WO 2019/239319 2019.12.19

(71) Заявитель:  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

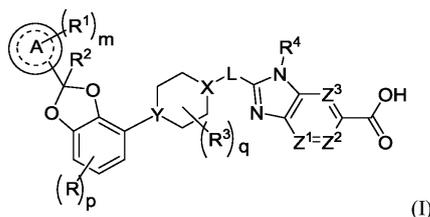
(72) Изобретатель:

Аспнес Гари Эрик (DE), Бэгли  
Скотт У., Курто Джон М., Эдмондс  
Дэвид Джеймс, Флэнаган Марк Э.,  
Фугатсуги Кентаро, Гриффит  
Дэвид А., Хуард Ким, Лянь Яцзин,  
Лимберакис Крис, Лондреган  
Аллин Т., Матьоветз Алан М.,  
Пиотровски Дэвид У., Раджери  
Роджер Б. (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Предложены 6-карбоновые кислоты бензимидазолов и 4-аза-, 5-аза- и 7-азабензимидазолов (формулы I) в качестве агонистов GLP-1R, способы получения указанных соединений и способы, включающие введение указанных соединений нуждающимся в этом млекопитающим.



(I)

A1

202092674

202092674

A1

PCT/IB2019/054867

МПК:

*A61P 3/10* (2006.01)      *A61K 31/496* (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)      *C07D 405/14* (2006.01)*C07D 405/12* (2006.01)

## АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА GLP-1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

### ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

### ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

В настоящее время доступны различные фармакологические подходы для лечения гипергликемии и в дальнейшем T2DM (Hampp, C. et al. *Use of Antidiabetic Drugs in U.S.*, 2003-2012, *Diabetes Care* 2014, 37, 1367-1374). Эти подходы могут быть сгруппированы в шесть основных классов, каждый из которых действует через разные первичные механизмы: (A) секретогоги инсулина, включая сульфонилмочевины (например, глипизид, глимепирид, глибурид), меглитиниды (например, натеглидин, репаглидин), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин, саксоглиптин) и агонисты рецептора глюкагоноподобного

белка-1 (GLP-1R) (например, лираглутид, албиглутид, экзенатид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид), которые усиливают секрецию инсулина, действуя на бета-клетки поджелудочной железы. Сульфонилмочевины и меглитиниды имеют ограниченную эффективность и переносимость, вызывают увеличение массы тела и часто индуцируют гипогликемию. Ингибиторы DPP-IV имеют ограниченную эффективность. Имеющиеся в продаже агонисты GLP-1R представляют собой пептиды, вводимые подкожными инъекциями. Лираглутид был одобрен дополнительно для лечения ожирения. (B) Бигуаниды (например, метформин), как полагают, действуют в основном, снижая продуцирование глюкозы в печени. Бигуаниды часто вызывают расстройства желудочно-кишечного тракта и молочный ацидоз, что также ограничивает их применение. (C) Ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, акарбоза) снижают кишечное всасывание глюкозы. Эти агенты часто вызывают желудочно-кишечные расстройства. (D) Тиазолидиндионы (например, пиоглитазон, росиглитазон) действуют на конкретный рецептор (активируемый пролифератором пероксисом рецептор-гамма) в печени, мышечных и жировых тканях. Они регулируют метаболизм липидов, впоследствии усиливающий ответ этих тканей на действия инсулина. Частое применение этих лекарственных средств может приводить к увеличению массы тела и может вызывать отечность и анемию. (E) Инсулин применяют в более тяжелых случаях, либо один, либо в комбинации с вышеуказанными агентами, и их частое применение также может приводить к увеличению массы тела и несет риск гипогликемии. (F) Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2) (например, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин) ингибируют реабсорбцию глюкозы в почках и тем самым снижают уровни глюкозы в крови. Этот развивающийся класс лекарственных средств может быть связан с кетоацидозом и инфекциями мочевыводящих путей.

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

Ожирение является хроническим заболеванием, которое в современном обществе сильно распространено и ассоциируется с многочисленными медицинскими проблемами, включающими гипертензию, гиперхолестеринемию и коронарную болезнь сердца. Оно также тесно связано с T2DM и резистентностью к инсулину, которая обычно сопровождается гиперинсулинемией или гипергликемией, или обеими. Кроме того, T2DM

связан с двух-четырёхкратным увеличением риска коронарно-артериального заболевания. В настоящее время, лечением, которое устраняет ожирение с высокой эффективностью, является только бариатрическая хирургия, но это лечение является дорогостоящим и рискованным. Фармакологическое вмешательство обычно менее эффективно и связано с побочными эффектами. Следовательно, существует очевидная потребность в более эффективном фармакологическом вмешательстве с меньшими побочными эффектами и удобным введением.

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

NAFLD представляет собой печеночное проявление метаболического синдрома и представляет собой спектр печеночных состояний, охватывающий стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз, цирроз и в перспективе печеночноклеточную карциному. NAFLD и NASH считаются основными жировыми заболеваниями печени, так как они имеют место у наибольшей части индивидуумов с повышенными уровнями печеночных липидов. Тяжесть NAFLD/NASH зависит от наличия липида, инфильтрата воспалительных клеток, баллонирования гепатоцитов и степени фиброза. Хотя не у всех индивидуумов со стеатозом развивается NASH, у значительной части все же развивается.

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

У здорового индивидуума GLP-1 играет важную роль в регулировании постпрандиальных уровней глюкозы в крови, стимулируя глюкоза-зависимую секрецию инсулина поджелудочной железой, приводящую к увеличению всасывания глюкозы на периферии. GLP-1 также подавляет секрецию глюкагона, что приводит к снижению продукции глюкозы в печени. Кроме того, GLP-1 задерживает опорожнение желудка и

замедляет моторику тонкого кишечника, задерживая всасывание пищи. У людей с T2DM нормальный пост-прандиальный рост GLP-1 отсутствует или понижен (Vilsboll T, et al. *Diabetes*. 2001. 50; 609-613).

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

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

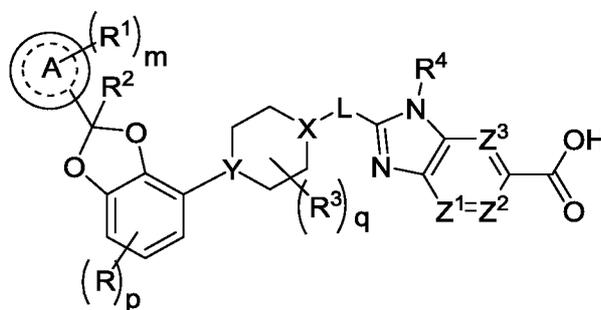
#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 представляет собой наблюдаемую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке для безводной (ангидратной) кристаллической формы (Форма 1) трис-соли соединения Примера 7.

Фиг. 2 представляет собой наблюдаемую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке для безводной (ангидратной) кристаллической формы (Форма А) трис-соли соединения Примера 10.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I



I

или его фармацевтически приемлемым солям, где

R представляет собой F, Cl или -CN;

p равно 0 или 1;

кольцо А представляет собой фенил или 6-членный гетероарил;

m равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из галогена, -CN, -C<sub>1-3</sub>алкила или -OC<sub>1-3</sub>алкила, где алкил C<sub>1-3</sub>алкила и OC<sub>1-3</sub>алкила замещен 0-3 атомами F;

R<sup>2</sup> представляет собой H или -C<sub>1-3</sub>алкил, где алкил замещен 0-1 OH;

каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой F, -OH, -CN, -C<sub>1-3</sub>алкил, -OC<sub>1-3</sub>алкил или -C<sub>3-4</sub>циклоалкил, или 2 R<sup>3</sup> вместе могут быть циклизованы с образованием -C<sub>3-4</sub>спироциклоалкила, где алкил C<sub>1-3</sub>алкила и OC<sub>1-3</sub>алкила, циклоалкил или спироциклоалкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-3 атомами F и 0-1 -OH;

q равно 0, 1 или 2;

X-L представляет собой N-CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub> или циклопропил;

Y представляет собой CH или N;

R<sup>4</sup> представляет собой -C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>0-3</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -C<sub>0-3</sub>алкилен-R<sup>5</sup> или -C<sub>1-3</sub>алкилен-R<sup>6</sup>, где указанный алкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-3 заместителями, независимо выбранными из 0-3 атомов F и 0-1 заместителя, выбранного из -C<sub>0-1</sub>алкилен-CN, -C<sub>0-1</sub>алкилен-OR<sup>O</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, -N(C=O)(R<sup>N</sup>) и -N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, и

где указанные алкилен и циклоалкил могут быть независимо замещены, когда валентность позволяет, 0-2 заместителями, независимо выбранными из 0-2 атомов F и 0-1 заместителя, выбранного из -C<sub>0-1</sub>алкилен-CN, -C<sub>0-1</sub>алкилен-OR<sup>O</sup> и -N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>;

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

0-1 оксо (=O),

0-1 -CN,

0-2 атомов F, и

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

0-3 атомов F,

0-1 -CN и

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

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

0-2 галогенов,

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

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

0-3 атомов F и

0-1  $-OR^O$ ;

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

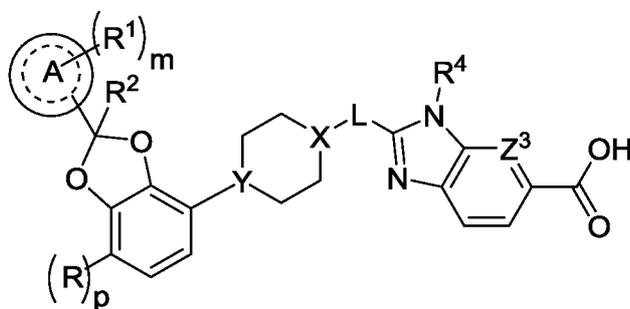
каждый  $R^N$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-3}$ алкил;

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой  $-CR^Z$ , или

один из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой N, а другие два представляют собой  $-CR^Z$ ; и

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

Другое воплощение относится к соединению формулы II



II

или его фармацевтически приемлемой соли, где

R представляет собой F;

p равно 0 или 1;

кольцо A представляет собой фенил или пиридинил;

m равно 0, 1, или 2;

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

$R^2$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

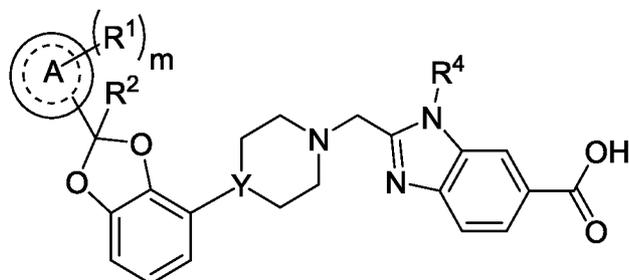
X-L представляет собой  $N-CH_2$  или циклопропил;

Y представляет собой CH или N;

$Z^3$  представляет собой  $-CR^Z$  или N; и

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

Другое воплощение относится к соединению формулы III



III

или его фармацевтически приемлемой соли, где

кольцо A представляет собой фенил или пиридинил;

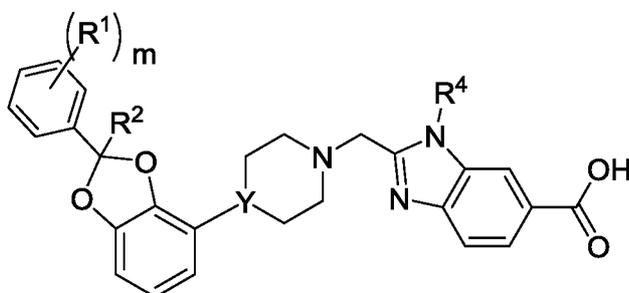
m равно 0, 1 или 2;

каждый  $R^1$  независимо выбран из F, Cl или  $-CN$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $CH_3$ ; и

Y представляет собой CH или N.

Другое воплощение относится к соединению формулы IV



IV

или его фармацевтически приемлемой соли, где

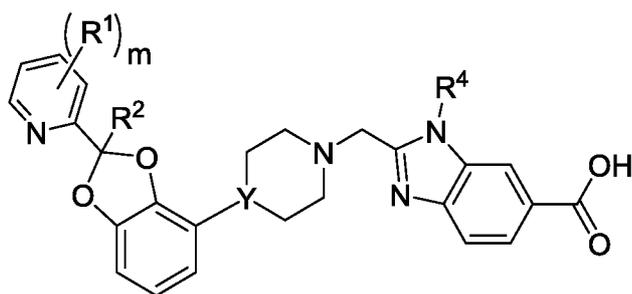
m равно 0, 1 или 2;

каждый  $R^1$  независимо выбран из F, Cl и  $-CN$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $CH_3$ ; и

Y представляет собой CH или N.

Другое воплощение относится к соединению формулы V



V

или его фармацевтически приемлемой соли, где

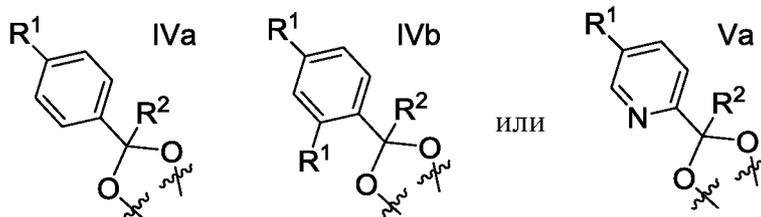
$m$  равно 0 или 1;

$R^1$  представляет собой F, Cl или -CN;

$R^2$  представляет собой H или  $CH_3$ ; и

Y представляет собой CH или N.

Другое воплощение относится к соединениям формулы IV или формулы V, где фенильное или пиридиныльное кольцо A имеет один  $R^1$  в *para*-положении по отношению к атому углерода указанного фенила или пиридинила, присоединенному к диоксолану, с образованием:



или их фармацевтически приемлемым солям, где

каждый  $R^1$  независимо выбран из F, Cl и -CN;

$R^2$  представляет собой H или  $CH_3$ ; и

Y представляет собой CH или N.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, например соединениям формулы I или II или их фармацевтически приемлемым солям, где X-L представляет собой  $N-CH_2$ ; и Y представляет собой CH или N. Из воплощений, описанных в данном документе, в таком случае, X представляет собой N, и L представляет собой  $CH_2$ .

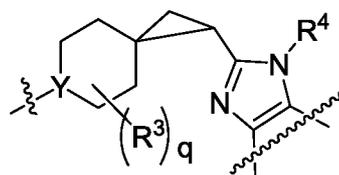
Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, например соединениям формулы I или II или их фармацевтически приемлемым солям, где X-L представляет собой  $CHCH_2$ ; и Y представляет собой N. Из воплощений, описанных в данном документе, в таком случае X представляет собой CH, и L представляет собой  $CH_2$ .

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, например

соединениям формулы I или II или их фармацевтически приемлемым солям, где X-L представляет собой  $\text{CHCH}_2$ ; и Y представляет собой  $\text{CH}$ . Из воплощений, описанных в данном документе, в таком случае, X представляет собой  $\text{CH}$ , и L представляет собой  $\text{CH}_2$ .

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений, например соединениям формулы I или II или их фармацевтически приемлемым солям, где X-L представляет собой циклопропил; и Y представляет собой N.

В воплощениях, где X-L представляет собой циклопропил, соединения формулы I или II обеспечивают:



Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}_{1-3}$ алкилен- $\text{R}^5$  или  $\text{C}_{1-3}$ алкилен- $\text{R}^6$ , или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы II, III, IV или V, где  $\text{R}^4$  такой, как определено для соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{C}_{1-3}$ алкил, где указанный алкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-1 заместителями, выбранными из  $-\text{C}_{0-1}$ алкилен- $\text{OR}^0$  и  $-\text{N}(\text{R}^N)_2$ , или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где  $\text{R}^4$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$  или  $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где

$\text{R}_4$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ , где  $\text{R}^5$  представляет собой 4-5-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-2 заместителями, независимо выбранными из:

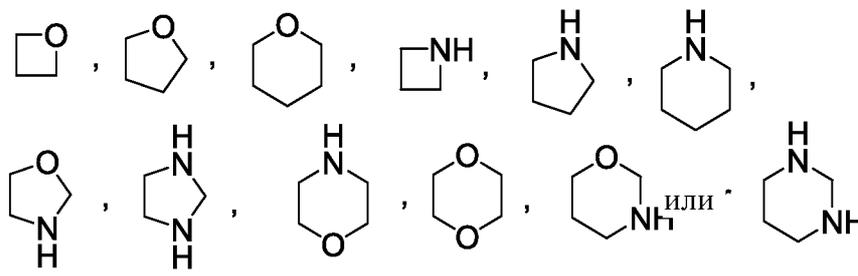
0-2 атомов F и

0-1 заместителя, выбранного из  $-\text{OCH}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где

гетероциклоалкил представляет собой



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

0-1 оксо (O=),

0-1 -CN,

0-2 атомов F и

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

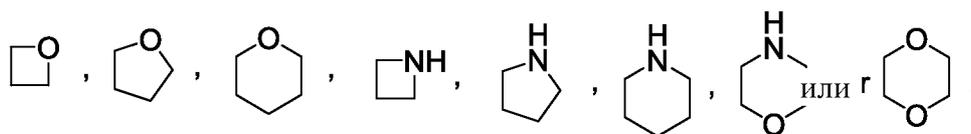
0-3 атомов F,

0-1 -CN и

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

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где гетероциклоалкил представляет собой



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

0-1 -CN,

0-2 атомов F и

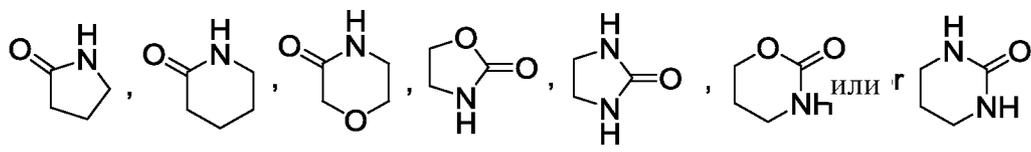
0-2 заместителей, независимо выбранных из -C<sub>1-3</sub>алкила и -OC<sub>1-3</sub>алкила, где алкил C<sub>1-3</sub>алкила и OC<sub>1-3</sub>алкила может быть независимо замещен, когда валентность позволяет, 0-3 заместителями, независимо выбранными из:

0-3 атомов F,

0-1 -CN и

0-1 -OR<sup>0</sup>, или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где гетероциклоалкил представляет собой



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

-CN,

атома F и

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

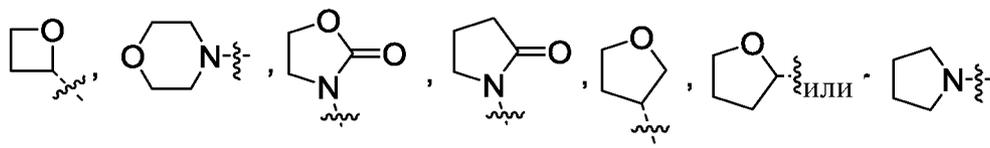
0-3 атомов F,

0-1 -CN и

0-1  $-OR^0$ ,

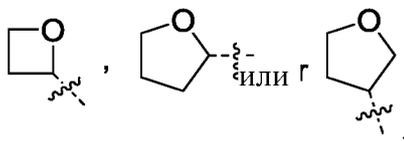
или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где гетероциклоалкил представляет собой



или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где гетероциклоалкил представляет собой



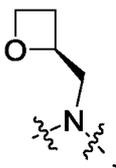
где гетероциклоалкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-1 метилом, где указанный метил может быть замещен 0-3 атомами F, или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где гетероциклоалкил представляет собой



где гетероциклоалкил является незамещенным.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где  $-\text{CH}_2-\text{R}^5$  и атом азота, к которому  $\text{R}^4$  присоединен, обеспечивают:



или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где

$\text{R}_4$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{R}^6$ , где  $\text{R}^6$  представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный гетероарил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-2 заместителями, независимо выбранными из:

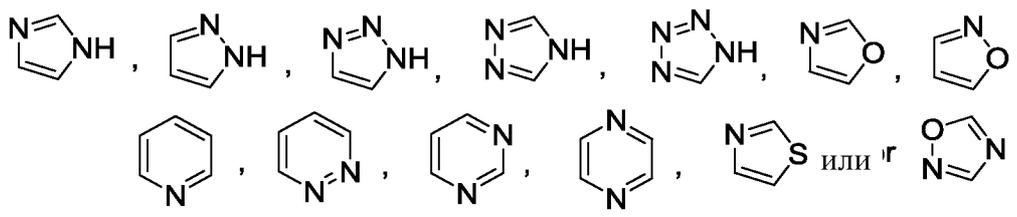
0-2 галогенов, где галоген независимо выбран из F и Cl,

0-1  $-\text{OCH}_3$  и

0-1  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где гетероарил представляет собой



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

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

0-1 заместителя, выбранного из  $-\text{OR}^0$  и  $-\text{N}(\text{R}^N)_2$ , или

0-2  $-\text{C}_{1-3}$  алкилов, где алкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-3 заместителями, независимо выбранными из:

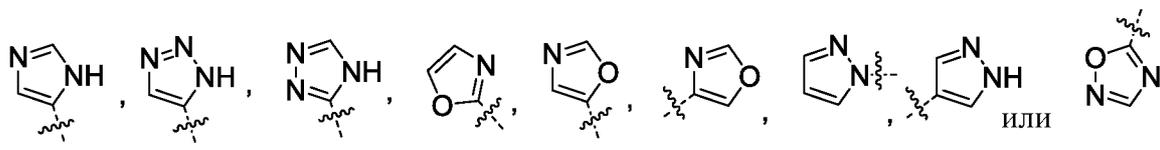
0-3 атомов F и

0-1  $-\text{OR}^0$ ;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где

гетероарил представляет собой



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

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

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

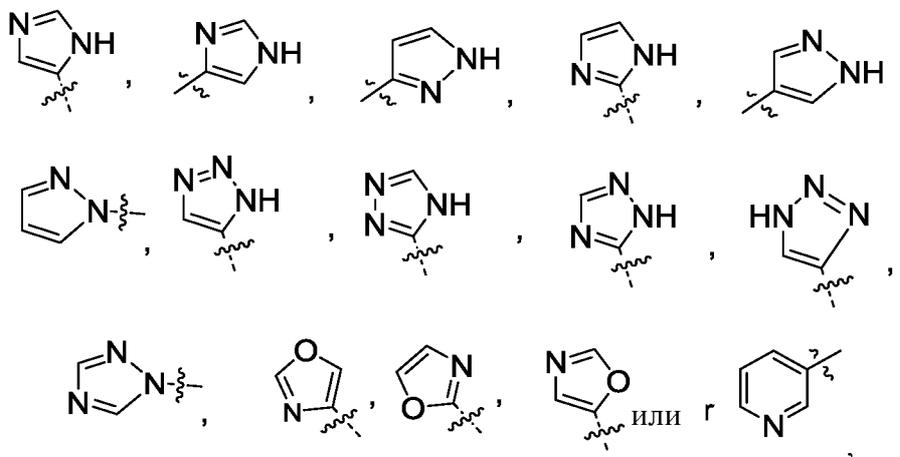
0-2  $-C_{1-3}$ алкилов, где алкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-3 заместителями, независимо выбранными из:

0-3 атомов F и

0-1  $-OR^O$ ;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где гетероарил представляет собой



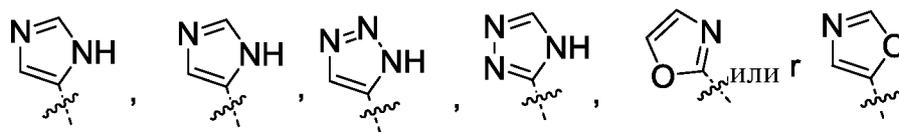
где указанный гетероарил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-1 заместителем  $-C_{1-2}$ алкилом, где алкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-3 заместителями, независимо выбранными из:

0-3 атомов F и

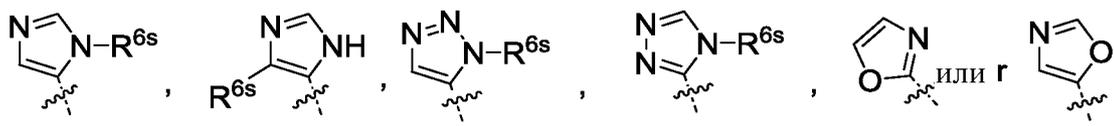
0-1  $-OR^O$ ; и

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

или их фармацевтически приемлемым солям. Понятно, что любой заместитель может замещать H на углероде или азоте, являющемся замещенным. Не ограничивающими примерами замещенных гетероариллов являются:



Понятно, что Н замещен заместителем, например  $R^{6s}$  (заместитель, предусмотренный на любом гетероариле  $R^6$ ), с образованием:



где  $R^{6s}$  представляет собой  $-C_{1-2}$ алкил, где алкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-3 заместителями, независимо выбранными из:

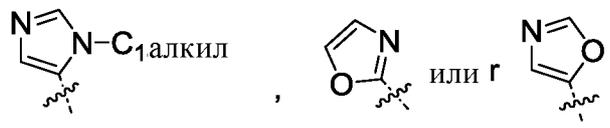
0-3 атомов F и

0-1  $-OR^0$ ; и

каждый  $R^0$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-3}$ алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где гетероарил представляет собой



или их фармацевтически приемлемым солям.

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

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

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

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

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений в данном документе, например соединениям формулы I, II, III, IV или V, где каждый  $R^1$  независимо

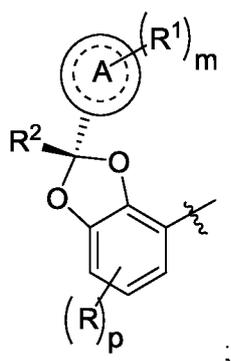
представляет собой F, Cl или -CN; или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений в данном документе, например соединениям формулы I, II, III, IV или V, где  $R_4$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ ; или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям других воплощений в данном документе, например соединениям формул I, II, III, IV или V, где  $R_4$  представляет собой  $-CH_2-R^6$ , или их фармацевтически приемлемым солям.

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

Другое воплощение относится к любому воплощению соединений формулы I, II, III, IV или V, где кольцо A и  $R^2$  обеспечивают:



или их фармацевтически приемлемых солей, где

R представляет собой F, Cl или -CN;

p равно 0 или 1;

m равно 0, 1 или 2; и

каждый  $R^1$  независимо выбран из галогена, -CN,  $-C_{1-3}$ алкила и  $-OC_{1-3}$ алкила, где алкил  $C_{1-3}$ алкила и  $OC_{1-3}$ алкила замещен 0-3 атомами F.

Другое воплощение относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V, где  $R^2$  представляет собой H; или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям по изобретению, где  $R^2$  представляет собой H; или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям по изобретению, где соединение представляет собой

2-((4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;  
или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям по изобретению, где соединение представляет собой

2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;  
или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям по изобретению, где R<sup>2</sup> представляет собой СН; или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям по изобретению, где соединение представляет собой

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-4-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(пиридин-3-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту; или

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту; или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям по изобретению, где соединение представляет собой

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту; или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям по изобретению, где соединение представляет собой

2-({4-[(2*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*S*)-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту; или

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту; или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям по изобретению, где соединение представляет собой

2-({4-[(2*R*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*R*)-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту; или

2-({4-[(2*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение относится к соединениям по изобретению, где соединение представляет собой

2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2\*-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, где хиральность 2\* происходит от **C56**;

2-({4-[2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2\*-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, где хиральность 2\* происходит от **P9**;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2\*-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, где хиральность 2\* происходит от **17**;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-2\*-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, где хиральность 2\* происходит от **96**; или

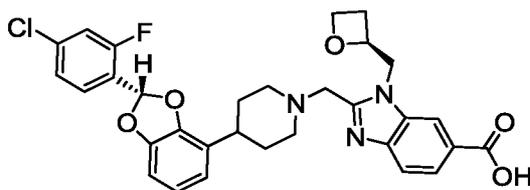
2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2\*-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, где хиральность 2\* происходит от **C82**;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Другое воплощение включает в себя соединение, которое представляет собой 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, где соль представляет собой трис-соль.

Другое воплощение включает в себя соединение, которое представляет собой 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту в виде свободной кислоты.

Другое воплощение включает в себя соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое воплощение включает в себя соединение, которое представляет собой 2-

({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или фармацевтически приемлемую соль, где соль представляет собой трис-соль {трис-соль этого соединения также известна как 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминия}.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложена кристаллическая форма безводной трис-соли 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновой кислоты. В некоторых дополнительных воплощениях кристаллическая форма безводной (ангидратной) трис-соли 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н-бензимидазол-6-карбоновой кислоты обозначена как “Форма Г”, которая характеризуется ее уникальными твердотельными показателями в отношении, например, дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП), описанными в данном документе (по существу такими, как изображено на Фиг. 1). В некоторых воплощениях Форма Г демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере два характеристических пика, выбранных из пиков при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ . В некоторых воплощениях Форма Г демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, выбранных из пиков при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ . В некоторых воплощениях Форма Г демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере четыре характеристических пика, выбранных из пиков при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ . В некоторых воплощениях Форма Г демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере пять характеристических пиков, выбранных из пиков при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

В некоторых воплощениях Форма Г демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики при  $3,7 \pm 0,2^\circ$  и  $7,3 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

В некоторых воплощениях Форма Г демонстрирует картину дифракции

рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ; и  $14,7 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ . В некоторых дополнительных воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, которая дополнительно содержит по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

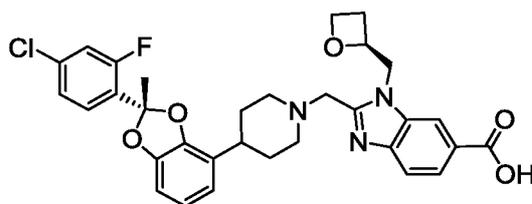
В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу такую, как показано на Фиг. 1. Перечень дифракционных пиков, выраженных в единицах градусы  $2\theta$ , и относительных интенсивностей с относительной интенсивностью  $\geq 3,0\%$  представлен выше в Таблице X1.

Как общеизвестно в области дифракции на порошке, относительные интенсивности пиков (отражений) могут варьировать в зависимости от используемого метода подготовки образца, процедуры установки образца и конкретного прибора. Более того, вариации показаний прибора и другие факторы могут влиять на значения  $2$ -тета. Следовательно, значения ДРЛП пиков могут варьировать в диапазоне плюс или минус примерно  $0,2^\circ$ .

Другое воплощение включает в себя соединение, которое представляет собой 2-((4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту в виде свободной кислоты.

Другое воплощение включает в себя соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое воплощение включает в себя соединение, которое представляет собой

2-((4-[2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту,

2-({4-[(2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

2-({4-[(2R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту в виде свободной кислоты.

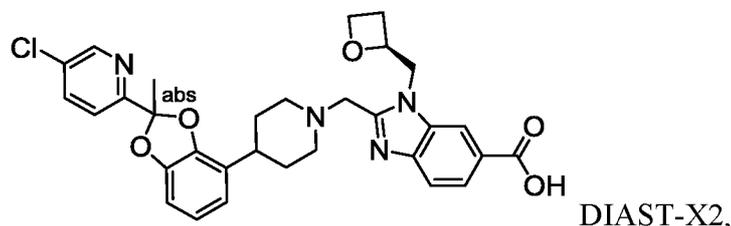
Другое воплощение включает в себя соединение, которое представляет собой

2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту,

2-({4-[(2S)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

2-({4-[(2R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту; или ее фармацевтически приемлемую соль, где соль представляет собой трис-соль.

Другое воплощение включает в себя соединение, которое представляет собой 2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, DIAST-X2:



или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых дополнительных воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, которое представляет собой 2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, DIAST-X2, или ее трис-соль [т.е. соль 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-амина]. Хиральный центр в левой части структуры соединения отмечен как “abs”, чтобы показать, что хиральный центр имеет только одну стереоконфигурацию (т.е. не рацемат по этому хиральному центру).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложена кристаллическая форма безводной трис-соли 2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-X2. В некоторых дополнительных воплощениях кристаллическая форма безводной (ангидратной) трис-соли 2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-

бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-X2, обозначен как “Форма А”, которая характеризуется ее уникальными твердотельными показателями в отношении, например, дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП), описанными в данном документе (по существу такими, как изображено на Фиг. 2). В некоторых воплощениях Форма А демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере два характеристических пика, выбранных из пиков при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ . В некоторых воплощениях Форма А демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, выбранных из пиков при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ . В некоторых воплощениях Форма А демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики, выбранные из пиков при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики при  $7,7 \pm 0,2^\circ$  и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

В некоторых воплощениях Форма А демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ; и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ; и  $15,7 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

В некоторых воплощениях Форма А демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу такую, как показано на Фиг. 2. Перечень дифракционных пиков, выраженных в единицах градусы  $2\theta$ , и относительных интенсивностей с относительной интенсивностью  $\geq 3,0\%$  представлен выше в Таблице X2.

Как общеизвестно в области дифракции на порошке, относительные интенсивности пиков (отражений) могут варьировать в зависимости от используемого метода подготовки образца, процедуры установки образца и конкретного прибора. Более того, вариации

показаний прибора и другие факторы могут влиять на значения 2-тета. Следовательно, значения ДРЛП пиков могут варьировать в диапазоне плюс или минус примерно 0,2°.

В другом воплощении изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, в смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом. Это будет включать в себя фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, в смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом и одним или более другим терапевтическим агентом, рассматриваемым в данном документе.

Изобретение также охватывает следующие воплощения:

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

соединение формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, для применения в предупреждении и/или лечении кардиометаболических и ассоциированных заболеваний, рассматриваемых в данном документе, включающих T2DM, предиабет, NASH и сердечно-сосудистое заболевание;

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

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

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

фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, при

котором показан агонист GLP-1R, содержащая соединение формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе.

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

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

Другое воплощение изобретения относится к соединениям формулы I, II, III, IV или V или их фармацевтически приемлемым солям, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении кардиометаболических и ассоциированных заболеваний, включающих диабет (T1D и/или T2DM, включая предиабет), идиопатический T1D (типа 1b), латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), T2DM раннего начала (EOD), атипичный диабет молодых (YOAD), диабет зрелого возраста у молодых (MODY), диабет, связанный с недостаточностью питания, гестационный диабет, гипергликемию, резистентность к инсулину, печеночную резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую невропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек (например, острое расстройство почек, дисфункция почечных канальцев, провоспалительные изменения проксимальных почечных канальцев), диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, висцеральное отложение жира, апноэ во сне, ожирение (включая гипоталамическое ожирение и моногенное ожирение) и связанные сопутствующие заболевания (например, остеоартрит и недержание мочи), расстройства приема пищи (включая синдром компульсивного переедания, нервную булимию и синдромное ожирение, такое как синдромы Прадера-Вилли и Барде-Бидля), увеличение массы тела из-за применения других агентов (например, из-за применения стероидов и антипсихотических средств), чрезмерное пристрастие к сахару, дислипидемию (включая гиперлипидемию, гиперглицеридемию, повышенный общий холестерин, высокий LDL

(липопротеины низкой плотности) холестерин и низкий HDL (липопротеины высокой плотности) холестерин, гиперинсулинемию, NAFLD (включая связанные заболевания, такие как стеатоз, NASH, фиброз, цирроз и печеночноклеточную карциному), сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз (включая коронарное артериальное заболевание), периферическое сосудистое заболевание, гипертензию, эндотелиальную дисфункцию, нарушение эластичности сосудов, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, травматическое повреждение головного мозга, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, пост-прандиальную липемию, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, болезнь Паркинсона, гипертрофию левого желудочка, периферическое артериальное заболевание, дегенерацию желтого пятна, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, транзиторные ишемические атаки, сосудистый рестеноз, нарушение метаболизма глюкозы, состояния нарушения уровня глюкозы натощак, гиперурикемию, подагру, эректильную дисфункцию, расстройства кожи и соединительной ткани, псориаз, изъязвления стоп, неспецифический язвенный колит, гипер-аполипопротеин В-липопротеинемию, болезнь Альцгеймера, шизофрению, ухудшение когнитивной способности, воспалительное заболевание кишечника, синдром короткой кишки, болезнь Крона, колит, синдром раздраженного кишечника, в предупреждении или лечении синдрома поликистоза яичника и лечении зависимости (например, алкогольной и/или наркотической зависимости).

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

Термин "**алкилен**", используемый в данном документе, означает двухвалентную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью формулы  $-C_nH_{2n}$ . Не являющиеся ограничительными примеры включают этилен, и пропилен.

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

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

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

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

Комнатная температура: к.т. (от 15 до 25°C).

Метанол: MeOH.

Этанол: EtOH.

Изопропанол: iPrOH.

Этилацетат: EtOAc.

Тетрагидрофуран: THF.

Толуол: PhCH<sub>3</sub>.

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

Бис(триметилсилил)амид лития: LiHMDS.

*трет*-бутоксид натрия: NaOtBu.

*трет*-Бутоксид калия: KOtBu.

Диизопропиламид лития: LDA.  
Триэтиламин: Et<sub>3</sub>N.  
N,N-Диизопропилэтиламин: DIPEA.  
Карбонат калия: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.  
Диметилформаид: DMF.  
Диметилацетаид: DMAc.  
Диметилсульфоксид: DMSO.  
N-Метил-2-пирролидинон: NMP.  
Гидрид натрия: NaN.  
Трифторуксусная кислота: TFA.  
Трифторуксусный ангидрид: TFAA.  
Уксусный ангидрид: Ac<sub>2</sub>O.  
Дихлорметан: DCM.  
1,2-Дихлорэтан: DCE.  
Соляная кислота: HCl.  
1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен: DBU.  
Боран-диметилсульфидный комплекс: BH<sub>3</sub>-DMS.  
Боран-тетрагидрофурановый комплекс: BH<sub>3</sub>-THF.  
Алюмогидрид лития: LAlH.  
Уксусная кислота: AcOH.  
Ацетонитрил: MeCN.  
*пара*-Толуолсульфоновая кислота: pTSA.  
Дибензилидинацетон: DBA.  
2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин: BINAP.  
1,1'-Ферроцендиил-бис(дифенилфосфин): dppf.  
1,3-Бис(дифенилфосфино)пропан: DPPP.  
3-Хлорпербензойная кислота: m-CPBA.  
*трет*-Бутил-метиловый эфир: MTBE.  
Метансульфонил: Ms.  
N-Метилпирролидинон: NMP.  
Тонкослойная хроматография: ТСХ.  
Сверхкритическая флюидная хроматография: СФХ.  
4-(Диметиламино)пиридин: DMAР.

*трет*-Бутилоксикарбонил: Вос.

1-[Бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксида  
гексафторфосфат: НАТУ.

Петролейный эфир: РЕ.

2-(1Н-Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат: НВТУ.

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

Трис(дибензилиденацетон)дипалладий: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>

Спектры <sup>1</sup>Н ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях согласовались с предложенными структурами. Характеристические химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях (м.д.) относительно остаточного протонного сигнала в дейтерированном растворителе (CHCl<sub>3</sub> при 7.27 м.д.; CD<sub>2</sub>HOD при 3.31 м.д.; MeCN при 1.94 м.д.; DMSO при 2.50 м.д.) и указаны с использованием стандартных сокращений для обозначения основных пиков: например, s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, уширенный. Символ ^ означает, что площадь пика <sup>1</sup>Н ЯМР была предположительной, поскольку пик был частично скрыт пиком воды. Символ ^^ означает, что площадь пика <sup>1</sup>Н ЯМР была предположительной, поскольку пик был частично скрыт пиком растворителя.

Используемая в данном документе волнистая линия “” обозначает точку присоединения заместителя к другой группе.

Соединения и промежуточные соединения, описанные ниже, были названы с использованием соглашения о присвоении названий, предоставленного ACD/ChemSketch 2012, File Version C10H41, Build 69045 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada). Соглашение о присвоении названий, предоставленное ACD/ChemSketch 2012, общеизвестно специалистам в данной области, и считается, что соглашение о присвоении названий, обеспеченное ACD/ChemSketch 2012, как правило, согласуется с рекомендациями IUPAC (Международный союз по теоретической и прикладной химии) по Номенклатуре органической химии и правилами идентификатора CAS (Chemical Abstract Service). Следует отметить, что химические названия могут иметь только круглые скобки или могут иметь круглые скобки и квадратные скобки. Стереохимические дескрипторы также могут находиться в разных местах в пределах самого названия в зависимости от соглашения по присвоению названий. Специалист в данной области знает эти варианты размещения и поймет, что они предусматривают одну и ту же химическую структуру.

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

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

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

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

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

(1) путем проведения реакции соединения формулы I с желаемой кислотой или желаемым основанием;

(2) путем удаления кислота- или основание-лабильной защитной группы с подходящего предшественника соединения формулы I или путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например лактона или лактама, с использованием желаемой кислоты или желаемого основания; или

(3) путем превращения одной соли соединения формулы I в другую в результате проведения реакции с подходящей кислотой или подходящим основанием или с использованием подходящей ионообменной колонки.

Все три реакции обычно проводят в растворе. Полученная соль может выпасть в

осадок и может быть собрана фильтрованием или может быть выделена путем выпаривания растворителя. Степень ионизации полученной соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

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

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

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

В объем данного изобретения также входят многокомпонентные комплексы (иные, чем соли и сольваты), в которых лекарственное средство и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрическом или нестехиометрическом количествах. Комплексы этого типа включают клатраты (комплексы включения лекарственное средство-хозяин) и со-кристаллы. Последние обычно определяют как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных составляющих, которые связаны вместе посредством нековалентных взаимодействий, но могут также представлять собой комплекс нейтральной молекулы с солью. Со-кристаллы могут быть получены в результате кристаллизации из расплава, перекристаллизации из растворителей или совместного физического измельчения компонентов (см. Chem. Commun., 17, 1889-1896,

by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004)). Общий обзор по многокомпонентным комплексам см. в J Pharm. Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (August 1975).

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

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

Соединения формулы I могут проявлять полиморфизм и/или один или более видов изомерии (например, оптическую, геометрическую или таутомерную изомерию). Соединения формулы I могут быть также мечены изотопами. Такие варианты

подразумеваются для соединений формулы I, определенных как они есть, исходя из их структурных признаков, и, следовательно, входят в объем изобретения.

Соединения формулы I, содержащие один или более асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. Если соединение формулы I содержит алкенильную или алкениленовую группу, возможны геометрические *цис/транс* (или Z/E) изомеры. Если структурные изомеры способны к взаимопревращению из-за низкого энергетического барьера, то может иметь место таутомерная изомерия ("таутомерия"). Она может принимать форму протонной таутомерии в соединениях формулы I, содержащих, например, имино, кето или оксимную группу, или так называемой валентной таутомерии в соединениях, которые содержат ароматическую группировку. Отсюда следует, что единственное соединение может проявлять более чем один тип изомерии.

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

*Цис/транс* изомеры могут быть разделены стандартными методами, известными специалистам в данной области, например хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Стандартные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД). Альтернативно, рацемический предшественник, содержащий хиральный сложный эфир, может быть разделен методом ферментативного разделения (см., например, Int J Mol Sci 29682-29716 by A. C. L. M. Carvalho et. al. (2015)). В случае если соединение формулы I содержит кислотную или основную группировку, то может быть образована соль с оптически чистым основанием или оптически чистой кислотой, например с l-фенилэтиламином или винной кислотой. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена фракционной кристаллизацией, и одна или обе диастереомерные соли могут быть превращены в соответствующий(ие) чистый(ые) энантиомер(ы), способами, известными специалисту. Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут ковалентному взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, амином или бензилхлоридом. Полученная диастереомерная смесь

может быть разделена хроматографией и/или фракционной кристаллизацией способами, известными специалистам, с получением отдельных диастереомеров в виде единственных энантиомеров с 2 или более хиральными центрами. Хиральные соединения формулы I (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с использованием хроматографии, типично ЖХВД, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% об. изопропанола, обычно от 2% до 20%, и от 0 до 5% об. алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. После концентрирования элюата получают обогащенную смесь. Можно использовать хиральную хроматографию с использованием суб- и сверхкритических жидкостей. Методы хиральной хроматографии, полезные в некоторых воплощениях настоящего изобретения, известны в данной области (см., например, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; *Chromatographic Science Series* (1998), 75 (*Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns*), pp. 223-249, и процитированные там источники информации). В некоторых релевантных примерах, приведенных в данном описании, колонки получены от Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pennsylvania, USA, дочерней компании Daicel<sup>®</sup> Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan.

Когда любой рацемат кристаллизуется, возможно образование кристаллов двух разных типов. Первым типом является рацемическое соединение (истинный рацемат), упомянутое выше, когда образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимольных количествах. Вторым типом является рацемическая(ий) смесь или конгломерат, когда образуются две формы кристалла в эквимольных количествах, каждая из которых содержит единственный энантиомер. Хотя обе кристаллические формы, присутствующие в рацемической смеси, имеют идентичные физические свойства, они могут иметь другие физические свойства по сравнению с истинным рацематом. Рацемические смеси могут быть разделены стандартными методами, известными специалистам в данной области (см., например, *Stereochemistry\_of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994)).

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

Настоящее изобретение охватывает все фармацевтически приемлемые меченные изотопом соединения формулы I, в которых один или более атомов заменены атомами,

имеющими тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, которые преобладают в природе.

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

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

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

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

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

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают те сольваты, в которых кристаллизационный растворитель может быть замещен изотопом, например  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $d_6$ -ацетоном,  $d_6$ -DMSO.

Одним из способов осуществления изобретения является введение соединения формулы I в форме пролекарства. Так, некоторые производные соединения формулы I, которые сами могут иметь незначительную фармакологическую активность или могут не иметь фармакологической активности, при введении в или на организм могут превращаться в соединение формулы I, имеющее желаемую активность, например в результате гидролитического расщепления, в частности гидролитического расщепления, стимулированного ферментом эстеразой или пептидазой. Такие производные называются

"пролекарствами". Дополнительную информацию по применению пролекарств можно найти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, *ACS Symposium Series* (Т. Higuchi and W. Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Ссылка может быть сделана также на *Nature Reviews/Drug Discovery*, 2008, 7, 355, и *Current Opinion in Drug Discovery u Development*, 2007, 10, 550.

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

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

Некоторые конкретные примеры пролекарств в соответствии с изобретением включают:

(1) если соединение формулы I содержит функциональную карбоксильную группу (-COOH), то его сложный эфир, такой как соединение, в котором водород функциональной группы карбоновой кислоты соединения формулы I замещен C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкилом (например, этилом) или группой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)C(=O)OCH<sub>2</sub>- (например, <sup>t</sup>BuC(=O)OCH<sub>2</sub>-);

(2) если соединение формулы I содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его сложный эфир, такой как соединение, в котором водород спиртовой функциональной группы соединения формулы I замещен группой -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил) (например метилкарбонилем), или спирт этерифицирован аминокислотой;

(3) если соединение формулы I содержит спиртовую функциональную группу

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

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

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

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

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

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

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

### **Введение и дозировка**

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

фармацевтически приемлемая соль будут упоминаться просто как соединения по изобретению.

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

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

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

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

Режим дозировки для соединений по изобретению и/или композиций, содержащих указанные соединения, устанавливается с учетом целого ряда факторов, включающих тип, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния; путь введения; и активность конкретного используемого соединения. Поэтому режим дозировки может варьировать в очень широких пределах. В одном воплощении суммарная суточная доза соединения по изобретению обычно составляет от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг (т.е. мг соединения по изобретению на кг массы тела) для лечения указанных состояний, рассматриваемых в данном документе. В другом воплощении суммарная суточная доза соединения по изобретению составляет от примерно 0,01 до примерно 30 мг/кг, и в другом воплощении от примерно 0,03 до примерно 10 мг/кг, и в

еще одном воплощении от примерно 0,1 до примерно 3. Не редкость, что введение соединения по изобретению необходимо повторять несколько раз в сутки (обычно не более 4 раз). Многократное введение доз в сутки обычно может быть использовано для увеличения суммарной суточной дозы, если это требуется.

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

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

#### *Фармацевтические композиции*

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

Композиции по данному изобретению могут быть в различных формах. Эти формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как

жидкие растворы (например, инъекционные и инфузионные растворы), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Форма зависит от намеченного способа введения и терапевтического применения.

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

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

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

В другом воплощении изобретение охватывает парентеральную лекарственную форму. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, интраперитонеальные, внутримышечные инъекции, интрастернальные инъекции и инфузию. Инъекционные препараты (т.е. стерильные инъекционные водные или масляные суспензии) могут быть приготовлены известными в

данной области способами с использованием подходящих диспергирующих, увлажняющих и/или суспендирующих агентов.

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

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

Для интраназального введения или введения ингаляцией соединения по изобретению для удобства доставляются в форме раствора или суспензии из контейнера распылителя с насосом, сдавливаемого или накачиваемого пациентом, или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента. Композиции, подходящие для интраназального введения, обычно вводят в форме сухого порошка (либо его одного, либо в виде смеси, например в сухой смеси с лактозой, или в виде смеси частиц компонентов, например смеси с фосфолипидами, таким как фосфатидилхолин) из сухого порошкового ингалятора или аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, распылителя, атомайзера (предпочтительно атомайзера, использующего электрогидродинамику для создания тонкого тумана) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Порошок для интраназального применения может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

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

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

#### Совместное введение

Соединения по изобретению можно применять сами по себе или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Согласно изобретению предложены любые применения, способы или композиции, которые определены в данном документе, где соединение любого воплощения формулы I, описанного в данном документе, или его

фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли применяют в комбинации с одним или более чем одним другим терапевтическим агентом, обсуждаемым в данном документе. Эта комбинация будет включать в себя фармацевтическую композицию для лечения заболевания или состояния, при котором показан агонист GLP-1R, содержащую соединение формулы I, II, III, IV или V или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из воплощений, описанных в данном документе, и один или более чем один другой терапевтический агент, обсуждаемый в данном документе.

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

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

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

В одном воплощении соединения по данному изобретению вводят с противодиабетическим агентом, включающим, без ограничения, бигуанид (например, метформин), сульфонилмочевину (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопирамид, глимепирид или глипизид), тиазолидиндион (например, пиоглитазон, росиглитазон или лобеглитазон), глитазар (например, сароглитазар, алеглитазар, мураглитазар или тесаглитазар), меглитинид (например, натеглинид, репаглинид), ингибитор дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, дутоглиптин или омариглиптин), глитазон (например, пиоглитазон, росиглитазон, балаглитазон, ривоглитазон или лобеглитазон), ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 (SGLT2)

(например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат, ремоглифлозина этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLTL1, агонист GPR40 (агонист FFAR1/FFA1, например фасиглифам), глюкоза-зависимый инсулиотропный пептид (GIP) и его аналоги, ингибитор альфа-глюкозидазы (например, воглибозу, акарбозу или миглитол), или инсулин или аналог инсулина, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных агентов и фармацевтически приемлемые сольваты указанных агентов и солей.

В другом воплощении соединения по данному изобретению вводят с агентом против ожирения, включающим, без ограничения, пептид YY или его аналог, агонист рецептора нейропептида Y типа 2 (NPYR2), антагонист NPYR1 или NPYR5, антагонист каннабиноидного рецептора типа 1 (CB1R), ингибитор липазы (например, орлистат), проостровковый пептид человека (HIP), агонист рецептора меланокортина 4 (например, сетмеланотид), антагонист рецептора меланин-концентрирующего гормона 1, агонист фарнесоидного X-рецептора (FXR) (например, обетихолевая кислота), зонисамид, фентермин (один или в комбинации с топираматом), ингибитор обратного захвата норэпинефрина/допамина (например, бупропион), антагонист опиоидного рецептора (например, налтрексон), комбинацию ингибитора обратного захвата норэпинефрина/допамина и антагониста опиоидного рецептора (например, комбинацию бупропиона и налтрексона), аналог GDF-15, сибутрамин, агонист холецистокинина, амилин и его аналоги (например, прамлинтид), лептин и его аналоги (например, метролептин), серотонинергический агент (например, лоркасерин), ингибитор метионинаминопептидазы 2 (MetAP2) (например, белораниб или ZGN-1061), фендиметразин, диэтилпропион, бензфетамин, ингибитор SGLT2 (например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат, ремоглифлозина этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLTL1, дуальный ингибитор SGLT2/SGLT1, модулятор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), активатор AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), биотин, модулятор MAS-рецептора или агонист рецептора глюкагона (один или в комбинации с другим агонистом GLP-1R, например, лираглутид, экзенатид, дулаглутид, албиглутид, ликсисенатид или семаглутид), включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных агентов и фармацевтически приемлемые сольваты указанных агентов и солей.

В другом воплощении соединения по данному изобретению вводят с агентом для лечения NASH, включающим, без ограничения, PF-05221304, агонист FXR (например,

обетихолева кислота), агонист PPAR  $\alpha/\delta$  (например, элафибранор), конъюгат синтетическая жирная кислота-желчная кислота (например, арамхол), ингибитор каспазы (например, эмрикасан), моноклональное антитело против гомолога лизилоксидазы 2 (LOXL2) (например, симтузумаб), ингибитор галектина 3 (например, GR-MD-02), ингибитор MAPK5 (например, GS-4997), дуальный антагонист хемокинового рецептора 2 (CCR2) и CCR5 (например, ценикривирок), агонист фактора роста фибробластов 21 (FGF21) (например, BMS-986036), антагонист лейкотриенового рецептора D4 (LTD4) (например, типелукаст), аналог ниацина (например, ARI 3037MO), ингибитор ASBT (например, воликсibat), ингибитор ацетил-CoA-карбоксилазы (ACC) (например, NDI 010976), ингибитор кетогексокиназы (КНК), ингибитор диацилглицерилацилтрансферазы 2 (DGAT2), антагонист рецептора CB1, антитело против CB1R или ингибитор регулирующей сигнал апоптоза киназы 1 (ASK1), включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных агентов и фармацевтически приемлемые сольваты указанных агентов и солей.

Некоторые конкретные соединения, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения заболеваний или расстройств, описанных в данном документе (например, NASH), включают:

4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту, которая является примером селективного ингибитора ACC (ацетил-коэнзим А-карбоксилаза) и была получена в виде свободной кислоты в Примере 9 патента США № 8859577, который представляет собой национальную фазу США Международной заявки PCT/IB2011/054119, описания которых включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте для всех целей; кристаллические формы 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты, включая безводную моно-трис-форму (Форму 1) и тригидрат моно-трис-соли (Форму 2), описаны в Международной заявке PCT/IB2018/058966, описание которой включено в данное описание посредством ссылки во всей его полноте для всех целей;

(S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемую соль и кристаллические твердые формы (Форма 1 и Форма 2), который является примером ингибитора DGAT2 (диацилглицерин-О-ацилтрансфераза 2), описанным в Примере 1 патента США № 10071992, описание которого включено в данное описание посредством

ссылки во всей его полноте для всех целей;

[(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемая соль (включая ее кристаллическую форму в виде свободной кислоты), которая является примером ингибитора кетогексокиназы и описана в Примере 4 патента США № 9809579, описание которого включено в данное описание посредством ссылки во всей его полноте для всех целей; и

агонист FXR тропифексор или его фармацевтически приемлемую соль, который описан в Примере 1-1В патента США № 9150568, описание которого включено в данное описание посредством ссылки во всей его полноте для всех целей.

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

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

Липосомы, содержащие эти агенты и/или соединения по изобретению, изготавливаются способами, известными в данной области, такими как способы, описанные

в патентах США №№ 4485045 и 4544545. Липосомы с повышенным временем циркуляции рассматриваются в патенте США № 5013556. Особенно полезные липосомы могут быть изготовлены методом обращенно-фазового выпаривания с липидной композицией, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и PEG-derivatизированный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE). Липосомы экструдируют через фильтры с определенным размером пор с получением липосом желаемого диаметра.

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

Могут быть использованы препараты длительного высвобождения. Подходящие примеры препаратов длительного высвобождения включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение формулы I, II, III, IV или V, в форме сформованных изделий, например пленок или микрокапсул. Примеры матриц длительного высвобождения включают полиэферы, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтил-метакрилат) или поливиниловый спирт, полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и 7 этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как сополимеры, использованные в LUPRON DEPOT™ (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и лейпролида ацетата), изобутират ацетата сахарозы и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

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

Подходящие эмульсии могут быть приготовлены с использованием коммерчески доступных жировых эмульсий, таких как Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™

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

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

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

### Наборы

В еще одном аспекте изобретения предложены наборы, содержащие соединение формулы I, II, III, IV или V или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, II, III, IV или V по изобретению. Набор может включать в себя, помимо соединения формулы I, II или III по изобретению или содержащей его фармацевтической композиции, диагностические или терапевтические агенты. Набор может включать в себя также инструкции по применению в диагностическом или терапевтическом способе. В некоторых воплощениях набор включает в себя соединение формулы I, II, III, IV или V

или содержащую его фармацевтическую композицию и диагностический агент. В других воплощениях набор включает в себя соединение формулы I, II, III, IV или V или содержащую его фармацевтическую композицию.

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

### ПОЛУЧЕНИЕ

Соединения формулы I, II, III, IV или V могут быть получены общими и конкретными способами, описанными ниже, используя обычные общие знания специалиста в области органической химии. Такие обычные общие знания можно найти в стандартных справочных пособиях, таких как *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. Barton and Ollis, Elsevier; *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Larock, John Wiley and Sons; и *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII (published by Wiley-Interscience). Используемые исходные вещества имеются в продаже или могут быть получены рутинными способами, известными в данной области.

Следует отметить, что при получении соединений формулы I, II, III, IV или V некоторые способы получения, описанные в данном документе, требуют защиты концевой функциональной группы (например, первичного амина, вторичного амина, карбоксила в предшественниках соединений формулы I). Необходимость в такой защите будет зависеть от природы концевой функциональной группы и условий способов получения. Необходимость в такой защите без труда определит специалист в данной области. Использование способов такой защиты/снятия защиты также находится в пределах компетенции специалистов в данной области. Общее описание защитных групп и их использования дано в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Например, некоторые соединения содержат функциональную первичную аминогруппу или функциональную карбоксильную группу, которые могут мешать осуществлению реакций по другим центрам молекулы, если они останутся

незащищенными. Соответственно, такие функциональные группы могут быть защищены соответствующей защитной группой, которая может быть удалена на последующей стадии. Подходящие защитные группы для защиты амина и карбоновой кислоты включают те защитные группы, которые обычно используются в пептидном синтезе (такие как *N*-трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) для аминов и низшие алкиловые или бензиловые эфиры для карбоновых кислот), которые, как правило, не являются химически реакционноспособными в описанных реакционных условиях и обычно могут быть удалены без химического изменения другой функциональной группы в соединениях формулы I.

Схемы, описанные ниже, предназначены для того, что предоставить общее описание методологии, используемой в получении соединений по настоящему изобретению. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут содержать единственный хиральный центр и множество хиральных центров со стереохимическим обозначением (R) или (S). Специалисту в данной области будет понятно, что все синтетические превращения могут быть осуществлены аналогичным образом независимо от того, являются ли вещества энантиобогащенными или рацемическими. Более того, разделение до желаемого оптически активного веществ может иметь место в любой желаемой точке последовательности реакций с использованием общеизвестных методов, таких как методы, описанные в данном документе и в химической литературе. Например, промежуточные соединения (например, S4, S7, S8, S24, S40 и S41) и конечные продукты (например, S25 и S42) могут быть выделены с использованием хиральных хроматографических методов. Альтернативно, хиральные соли могут быть использованы для выделения энантиомерно обогащенных промежуточных соединений и конечных соединений.

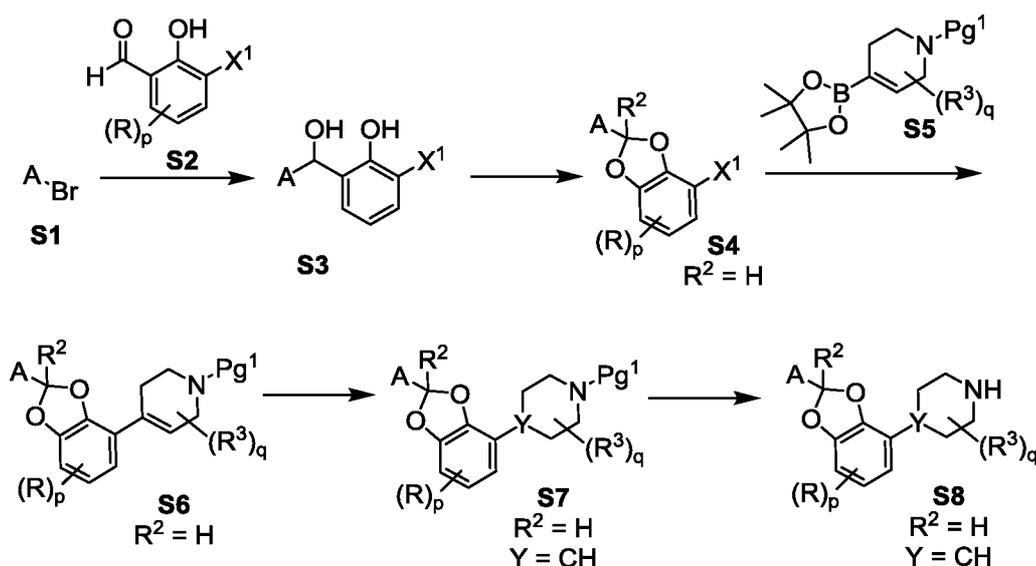
На Схемах, которые приведены ниже, переменные X, Y, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, p и q такие, как описано в данном документе для соединений формулы I, II, III, IV или V, если не указано иное. На Схемах, приведенных ниже, каждый X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> независимо может представлять собой уходящую группу, такую как любой алкил- или арил-сульфонат (например, мезилат, тозилат или трифлат), или галоген, или любую другую группу, которая может быть замещена амином или использована в опосредованной металлом реакции сочетания. X<sup>4</sup> может представлять собой также защищенную карбоксильную группу (т.е. сложноэфирную). Когда защитная группа

идентифицирована как  $Pg^1$ , тогда она может представлять собой защитную группу алкиламина, такую как бензил, бензгидрил или т.п.; карбаматную защитную группу, такую как *Woc*, *Cbz* или т.п.; или амидную защитную группу, такую как трифторацетамид. Когда защитная группа идентифицирована как  $Pg^2$ , тогда она может представлять собой защитную группу кислоты, такую как метил, этил, бензил, *трет*-бутил или т.п. Когда защитная группа идентифицирована как  $Pg^3$ , тогда она может представлять собой защитную группу спирта, такую как триметилсилилэтоксиэтил; или ацильную группу, такую как ацетил, бензоил или т.п.; или триалкилсилильную группу, такую как триметилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, триизопропилсилил или т.п.  $R^{2a}$  представляет собой H или  $-C_{1-2}$ алкил, где алкил может иметь 0-1 OH.  $R^{4a}$  представляет собой  $C_{1-2}$ алкил,  $C_{0-2}$ алкилен- $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{0-2}$ алкилен- $R^5$  или  $C_{1-2}$ алкилен- $R^6$ , где указанный алкил, алкилен или циклоалкил независимо может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-3 атомами F и 0-1 заместителем, независимо выбранным из  $C_{0-1}$ алкилен- $OR^O$  и  $N(R^N)_2$ .

Замещенный пиперидин **S8**, где  $R^2 = H$ , и  $Y = CH$ , может быть получен, как показано на Схеме 1. Арил- или гетероарил-бромид **S1** может быть обработан алкиллитием, например бутиллитием или *трет*-бутиллитием, с получением арил- или гетероарил-литиевого соединения, которое может быть подвергнуто взаимодействию с альдегидом **S2** с получением диола **S3**. Другие арильные или гетероарильные металлоорганические реагенты, такие как, без ограничения, реагенты Гриньяра, также могут быть использованы в получении **S3**. Реакцию обычно проводят при температуре около  $-70^\circ C$ . Диол **S3** затем может быть окислен  $NaIO_4$  с получением ацетала **S4** ( $R^2 = H$ ). Соединение **S4** затем может быть подвергнуто взаимодействию с замещенной бороновой кислотой или боратным сложным эфиром (**S5**) в присутствии палладиевого катализатора и лигандного комплекса по реакции Сузуки (Maluenda and Navarro, *Molecules*, 2015, 20, 7528-7557) с получением соединения общей формулы **S6**. Восстановление олефина с получением соединения общей структуры **S7** может быть осуществлено в атмосфере водорода (15-100 фунт/кв.дюйм  $H_2$ ) в спиртовом растворителе, таком как MeOH или EtOH, или, альтернативно, в апротонном органическом растворителе, таком как EtOAc или THF, в присутствии подходящего катализатора, такого как палладий на углероде,  $Pd(OH)_2$  на углероде (катализатор Перлмана (Pearlman)),  $PtO_2$  (катализатор Адамса (Adams)), или хлорид трис(трифенилфосфин)родий(I) (катализатор Уилкинсона (Wilkinson)). Реагенты гидрирования с переносом водорода, например формиат аммония,

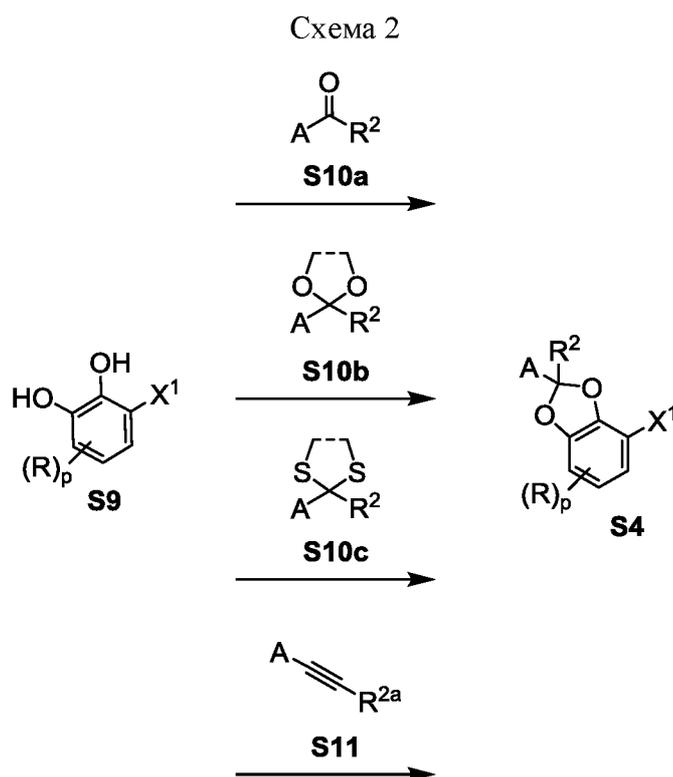
или дигидробензол, или подобные, могут быть использованы с использованием подходящего катализатора. Альтернативно, восстановление может быть осуществлено альтернативными способами, известными специалистам в данной области, с использованием таких реагентов, как триэтилсилан или другие силаны, в условиях кислотного или металлического катализа, или металлические восстановители, такие как магний или подобные. Альтернативно, олефин может быть функционализирован способами, известными специалисту в данной области, для введения групп  $R^3$ . Например, олефин может быть гидроборирован с получением спирта, который может быть алкилирован или далее превращен в нитрильную, F или алкильную группу. Удаление  $Pg^1$  может быть осуществлено многими способами, описанными в литературе, с получением аминов **S8**.

Схема 1



На Схеме 2 представлено альтернативное получение соединений общей структуры **S4**. Реакция соответственно замещенных диолов общей структуры **S9** с альдегидами или кетонами общей структуры **S10a** в присутствии кислоты, такой как *para*-толуолсульфоновая кислота, или *para*-толуолсульфоната пиридиния в апротонном органическом растворителе, таком как толуол или бензол, может обеспечивать получение соединений общей структуры **S4**. Реакционную смесь обычно кипятят с обратным холодильником, используя ловушку Дина-Старка для азеотропного удаления воды. Диолы **S9** могут быть также подвергнуты взаимодействию с циклическими (пунктирная линия присутствует) или ациклическими (пунктирная линия отсутствует) ацетальми или кетальми общей структуры **S10b** в условиях кислотного катализа. То же самое применимо

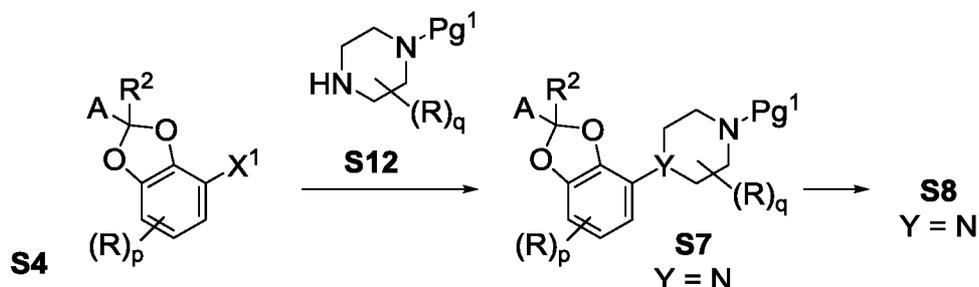
к циклическим или ациклическим тиоацеталам или тиокеталам общей структуры **S10c** под воздействием соли ртути, умеренных окислителей или алкилирующих реагентов с получением соединений **S4**. Альтернативно, диолы общей формулы **S9** могут быть подвергнуты взаимодействию с соответственно замещенным алкином **S11** в апротонном растворителе, таком как толуол, в присутствии трирутенийдодекакарбонила при температуре около 100°C с получением соединений общей структуры **S4**, где  $R^2 = CH_2R^{2a}$ . В случаях, когда  $R^2$  содержит спиртовую функциональную группу, такую как  $CH_2OH$ , защитная группа спирта ( $Pg^3$ ), такая как ацетат, может быть введена в соединения общей структуры **S10**. Защитная группа затем может быть удалена на последующей стадии. Промежуточное соединение **S4** затем может быть дополнительно модифицировано с использованием способов, описанных для Схемы 1, с получением аминов общей структуры **S8**.



Как представлено на Схеме 3, превращение **S4** в соединения общей структуры **S7**, где  $Y = N$ , может быть осуществлено таким способом, как C-N сочетание Бухвальда-Хартвига между соединениями общей структуры **S4** и соответственно замещенным и защищенным пиперазином **S12** в присутствии палладиевого или медного катализатора и лигандного комплекса. Эти реакции обычно проводят при 0-110°C в апротонных органических растворителях, таких как, без ограничения, 1,4-диоксан и  $PhCH_3$ , с добавлением основания, такого как  $Cs_2CO_3$ ,  $LiHMDS$  или  $NaOtBu$ . Удаление  $Pg^1$  с

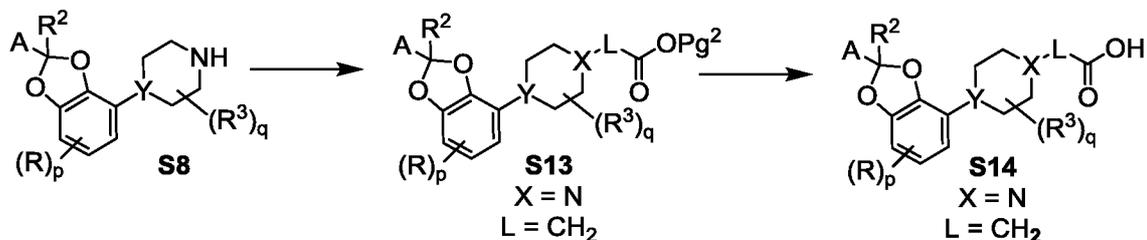
получением аминов **S8**, где  $Y = N$ , может быть осуществлено многими способами, описанными в литературе.

Схема 3



Аминосоединения **S8**, полученные способами, представленными на Схемах 1-3, могут быть алкилированы защищенным 2-бромацетатом в присутствии подходящего основания, такого как  $K_2CO_3$ ,  $Et_3N$ ,  $NaH$  или  $LiHMDS$ , в полярном апротонном растворителе, таком как, без ограничения,  $DMF$ ,  $DMAc$ ,  $DMSO$  или  $NMP$ , с получением соединений общей структуры **S13** ( $X = N$ ,  $L = CH_2$ ). Стандартный гидролиз сложных эфиров может быть осуществлен с получением кислот **S14**. Если  $Pg^2$  представляет собой *трет*-бутил, то стандартные способы снятия защиты кислоты, такие как  $TFA/DCM$ ,  $HCl/1,4$ -диоксан,  $HCl/EtOAc$  или другие подходящие условия, могут быть использованы для получения кислот **S14**. Если  $Pg^2$  представляет собой метил или этил, то стандартные способы снятия защиты основания, такие как водный  $NaOH$  в метаноле или этаноле или другие подходящие условия, могут быть использованы для получения кислот **S14**.

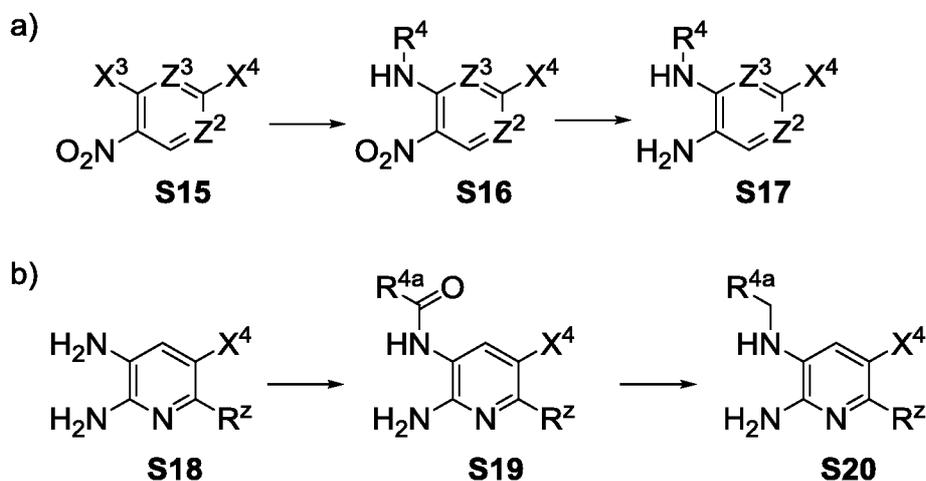
Схема 4



Соединения общей структуры **S15** (Схема 5) могут быть подвергнуты взаимодействию с аминами  $R^4NH_2$  в присутствии оснований, таких как натрия, калия или

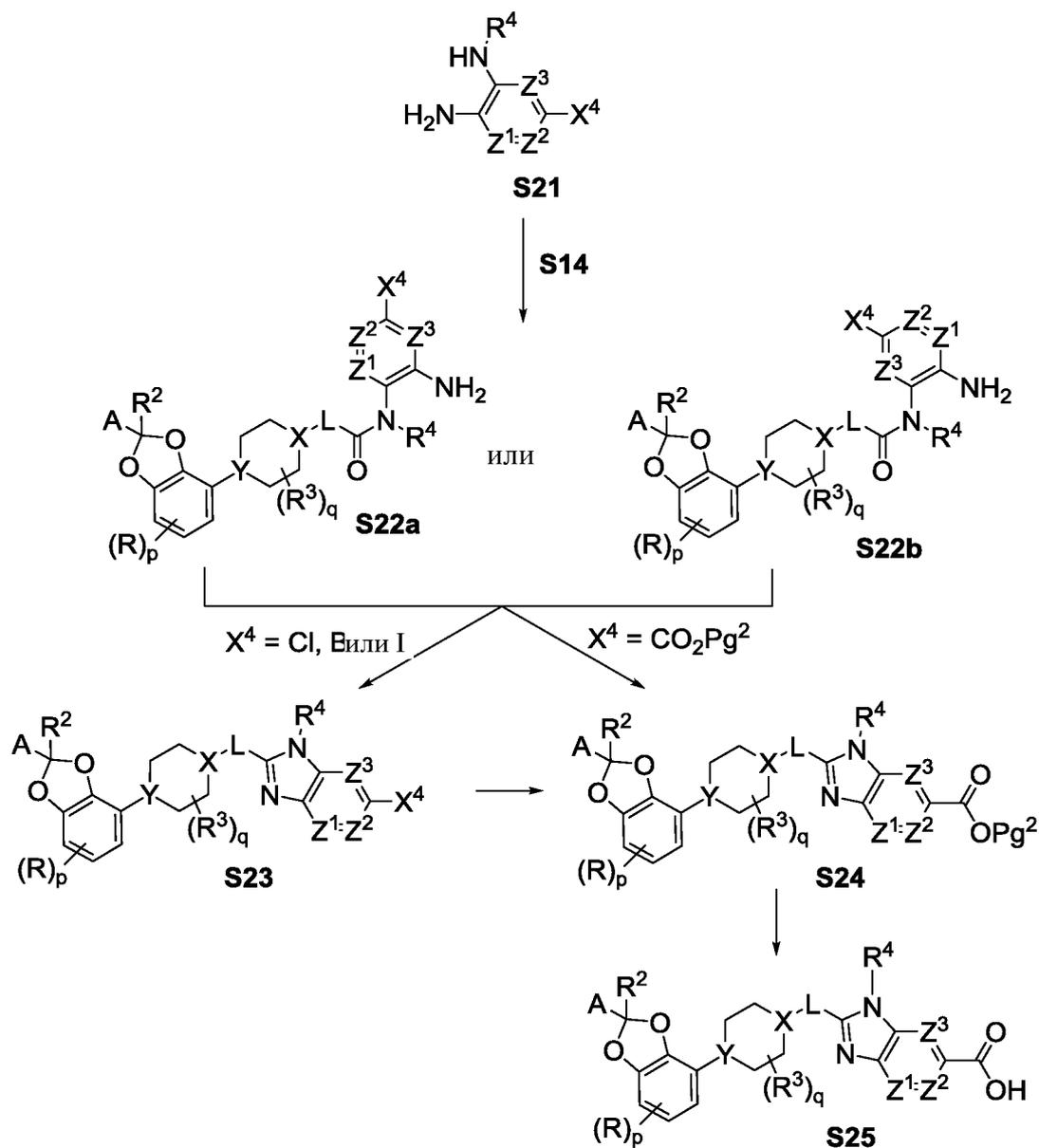
цезия карбонат, бикарбонат, гидроксид, ацетат или органический аминное основание, такое как Et<sub>3</sub>N, DIPEA, DBU и т.п., в полярном апротонном растворителе, таком как, без ограничения, THF, DMF, DMAc, DMSO или NMP, или в протонном растворителе, таком как вода, MeOH, EtOH или iPrOH или их смесь, с получением соединений общей структуры **S16**. Следует отметить, что если пример обеспечивает R<sup>4</sup> с разделенным энантиомерным центром, другой энантиомер или его рацемическую смесь можно получить, выбрав соответствующее исходное вещество. Предпочтительные X<sup>3</sup> заместители включают F, Cl и Br, предпочтительные X<sup>4</sup> группы включают Cl, Br и -CO<sub>2</sub>-Pg<sup>2</sup>. Восстановление нитрогруппы может быть осуществлено путем гидрирования в условиях 1-6 атм H<sub>2</sub> с металлическим катализатором, таким как палладий на углеводе или никель Ренея, в протонном растворителе, таком как MeOH или EtOH, или в апротонном растворителе, таком как DMF, THF или EtOAc. Альтернативно, нитрогруппа может быть восстановлена железом, цинком, SnCl<sub>2</sub> или другим подходящим металлом в кислотной среде, такой как 1 н. HCl, AcOH, или в водном NH<sub>4</sub>Cl в THF или метаноле, с получением соединений общей структуры **S17** (Схема 5a). Соединения, такие как **S18**, могут быть ацилированы ацилгалогенидами стандартным способом или карбоксилатами по стандартным протоколам амидного сочетания с получением соединений **S19**. Восстановление до соединений **S20** может быть осуществлено в стандартных условиях такими восстановителями, как LAH, или BH<sub>3</sub>-THF или BH<sub>3</sub>-DMS (Схема 5b).

Схема 5



Диаминосоединения **S17** и **S20**, полученные способами, представленными на Схемах 5a и 5b, в совокупности обозначенные как диамин **S21** (Схема 6), могут быть ацилированы кислотами общей структуры **S14** в условиях стандартного амидного сочетания с получением амидов **S22**, которые будут существовать в виде смеси от 100% **S22a** до 100% **S22b**. Эта смесь аминов **S22** может быть циклизована с получением соединений общей структуры **S23** различными способами. Амины **S22** могут быть подвергнуты нагреванию с дегидратирующим агентом, таким как  $T_3P^{\text{®}}$ , или алкиловым спиртом, таким как *n*-бутанол, в условиях микроволнового излучения (10-60 мин при 120-180°C) с получением соединений **S23**. Альтернативно, смесь соединений **S22** может быть подвергнута нагреванию в кислотных условиях, таких как AcOH при 60-100°C, или в щелочных условиях, таких как водный NaOH или KOH в 1,4-диоксане при 60-100°C, с получением **S23**. Соединения общей структуры **S23** ( $X^4 = Cl, Br$  или  $I$ ) могут быть превращены в сложные эфиры структуры **S24** путем катализируемого палладием карбонилирования в атмосфере монооксида углерода 15-100 фунт/кв.дюйм при температуре 20-100°C с использованием соответствующего спирта, такого как MeOH или EtOH или другой алкиловый спирт. Гидролиз сложного эфира **S24** может быть осуществлен, как представлено на Схеме 4, с получением кислот **S25**. Для соединений **S22**, где  $X^4 = CO_2-Pg^2$ , превращение в сложный эфир **S24** протекает в условиях, аналогичных описанным ранее, за исключением применения способа щелочной циклизации, где соединение **S25** может быть выделено напрямую из реакционной смеси. Для соединений **S24**, где  $X^4$  представляет собой  $CO_2tBu$ , удаление защитной группы кислоты **S25** может быть осуществлено в кислотных условиях, представленных на Схеме 4. Альтернативно, для соединений **S24**, где  $Pg^2$  представляет собой  $C_1-C_8$ алкил, такой как метил, этил, гексил или октил, удаление защитной сложноэфирной группы может быть осуществлено с использованием ряда ферментов, включающих эстеразы, протеазы, пептидазы, липазы и гликозидазы, которые общеизвестны специалистам в данной области. Гидролиз может быть также осуществлен путем обработки сложного эфира водным раствором 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена при к.т.

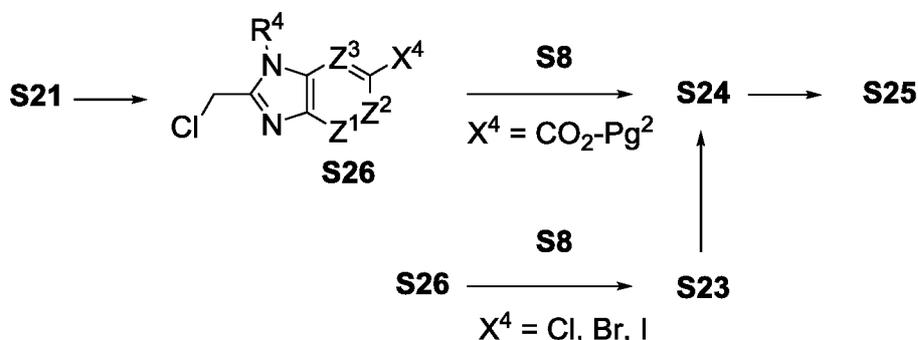
Схема 6



Дополнительно, диамин **S21** может быть превращен в 2-хлорметилбензимидазол **S26** (Схема 7) несколькими способами. Обработка 2-хлорацетилхлоридом или хлоруксусным ангидридом в апротонном растворителе, таком как 1,4-диоксан, с последующим нагреванием при 40-100°C в течение 2-18 ч может обеспечивать получение целевого бензимидазола **S26**, где Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> представляют собой СН. В случаях, когда Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> не все представляют собой CR<sup>2</sup>, после обработки 2-хлорацетилхлоридом в апротонном растворителе, таком как 1,4-диоксан, в течение периода времени от 30 мин до 4 ч растворитель заменяют кислотной средой, такой как АсОН или ТФА, с последующим нагреванием при 40-100°C в течение 2-18 ч с получением целевого соединения **S26**. Диамин **S21** может быть также обработан хлоруксусным ангидридом при температуре 0-

80°C в апротонном растворителе, таком как, без ограничения, 1,4-диоксан, THF или MeCN, с последующим нагреванием в течение 2-18 ч при 60-100°C с получением целевого соединения **S26**. Кроме того, диамин **S21** может быть обработан 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтаном в апротонном растворителе, таком как, без ограничения, 1,4-диоксан, THF или MeCN, или в протонном растворителе, например MeOH или EtOH, в присутствии кислотного катализатора, например pTSA, при 20-100°C. Альтернативно, диамины **S21** могут быть подвергнуты нагреванию при 100-180°C с 2-гидроксиуксусной кислотой в апротонном растворителе, таком как, без ограничения, мезитилен, с получением гидроксиметильного промежуточного соединения. Превращение гидроксиметильной группы в хлорметильное соединение **S26** может быть осуществлено стандартными способами, включающими обработку  $\text{SOCl}_2$  в апротонном растворителе. Соединения общей структуры **S26** могут быть подвергнуты взаимодействию с соединениями **S8** в присутствии оснований, таких как карбонат натрия, калия или цезия, бикарбонат натрия, калия или цезия, NaH или органическое аминное основание, такое как  $\text{Et}_3\text{N}$ , DIPEA, DBU и т.п., в полярном апротонном растворителе, таком как, без ограничения, THF, MeCN, DMF, DMAc, DMSO или NMP, с получением соединений **S23** ( $\text{X}^4 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) или соединений **S24** ( $\text{X}^4 = \text{CO}_2\text{-Pg}^2$ ), которые затем используют для получения соединений **S25** способами, представленными на Схеме 6.

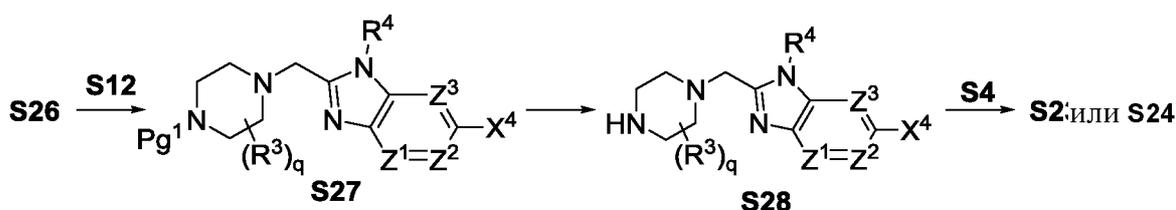
Схема 7



Альтернативно (Схема 8), соединения общей структуры **S26** могут быть подвергнуты взаимодействию с соответственно замещенными и защищенными

пиперазинами **S12** в присутствии оснований, таких как карбонат натрия, калия или цезия, бикарбонат натрия, калия или цезия, NaN или органическое аминное основание, такое как Et<sub>3</sub>N, DIPEA, DBU и т.п., в полярном апротонном растворителе, таком как, без ограничения, THF, MeCN, DMF, DMAc, DMSO или NMP, с получением соединений **S27** (Схема 8). Удаление Pg<sup>1</sup> может быть осуществлено многими способами, описанными в литературе, с получением аминов **S28**. Превращение в соединения общей структуры **S23** (X<sup>4</sup> = Cl, Br или I) или **S24** (X<sup>4</sup> = CO<sub>2</sub>-Pg<sup>2</sup>) может быть осуществлено таким способом, как C-N сочетание Бухвальда-Хартвига, между соединениями общей структуры **S4**, и как представлено ранее на Схеме 3. Соединения общей структуры **S23** или **S24** затем могут быть использованы для получения соединений структуры **S25** способами, представленными на Схеме 6.

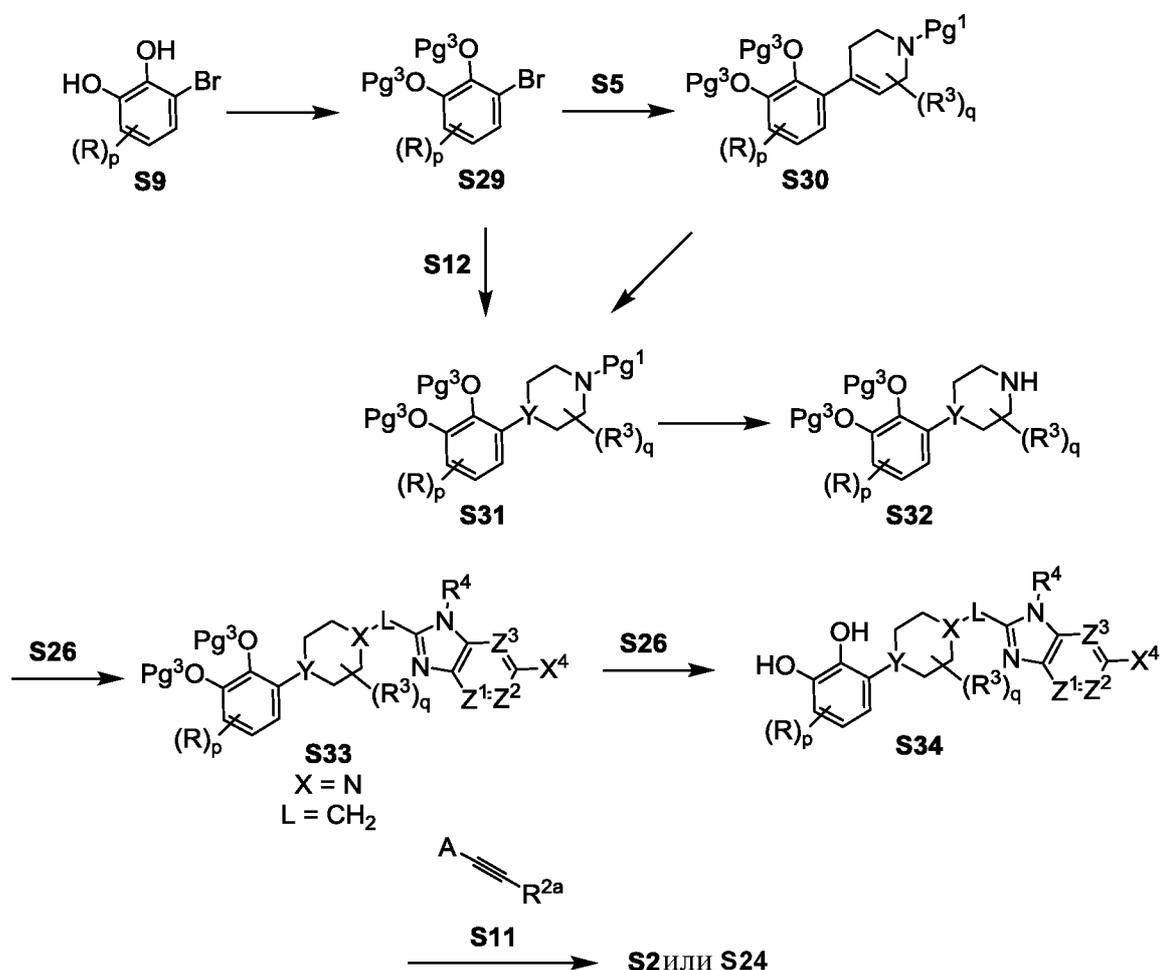
Схема 8



Соединения общей структуры **S25** также могут быть получены, как представлено на Схеме 9. Диол **S9** может быть защищен с образованием **S29**. Триметилсилилэтоксиметильная группа является предпочтительной защитной группой. Защита диола в виде соответствующего ацеталя, например формальдегидацеталя, также является предпочтительной. Соединение **S29** затем может быть подвергнуто взаимодействию с замещенной бороновой кислотой или боратным сложным эфиром (**S5**) и олефином с последующим восстановлением способами, представленными на Схеме 1, с получением соединения общей формулы **S31**, где Y = CH. Альтернативно, соединение **S29** может быть связано с пиперазинами общей структуры **S12** с использованием способов, представленных на Схеме 3, с получением **S31**, где Y = N. Соединения общей структуры **S31** могут быть лишены защиты и затем связаны с **S26** с получением соединений общей структуры **S33** с использованием способов, представленных на Схеме 7. Альтернативно, соединения общей структуры **S33** могут быть получены из **S32** путем превращения **S32** в соответствующее производное N-уксусной кислоты и последующей конденсации с диаминами **S21**, как представлено на Схеме 4 и Схеме 6. Снятие защиты с **S33** с использованием способов, известных специалистам в данной области, может обеспечивать получение диолов общей структуры **S34**, которые затем могут быть

подвергнуты взаимодействию с алкинами общей структуры **S11** с использованием способов, представленных на Схеме 2, с получением **S23** или **S24**. Альтернативно, соединение **S34** может быть превращено в соединение **S23** или **S24** с использованием альдегидов, кетонов или их производных, как представлено на Схеме 2. Соединения общей структуры **S23** или **S24** затем могут быть использованы для получения соединений структуры **S25** способами, представленными на Схеме 6.

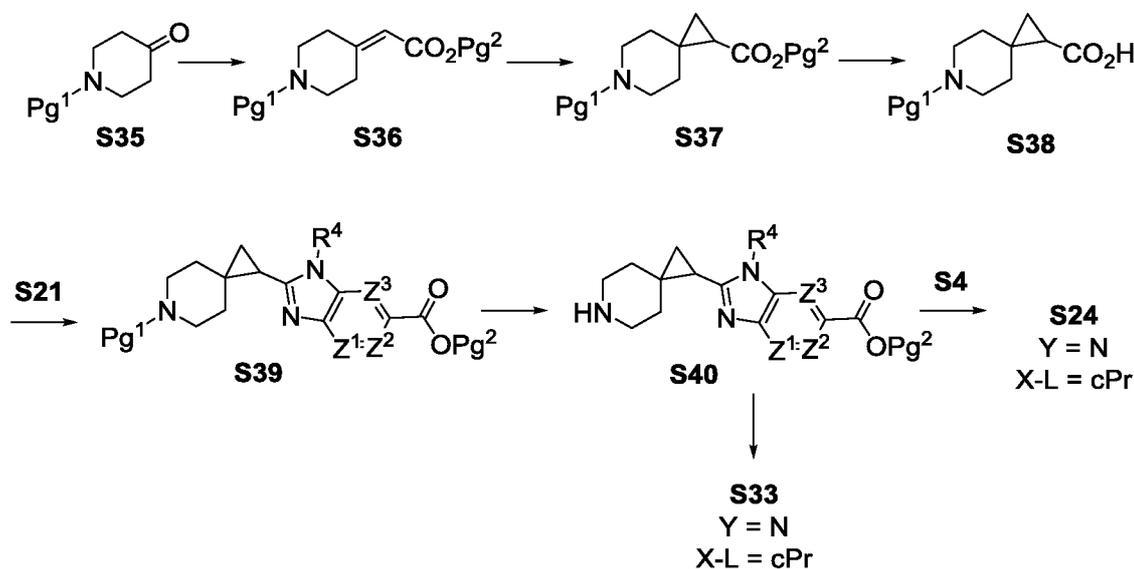
Схема 9



Соединения общей структуры **S24** и общей структуры **S33**, где  $Y = \text{N}$ , и  $X\text{-L} =$  циклопропил, могут быть получены, как представлено на Схеме 10. Защищенный пиперидинон **S35** может быть подвергнут гомологизации до ненасыщенного сложного эфира **S36** с использованием способов, общеизвестных специалистам в данной области. Например, олефинизация Хорнера-Уодсуорта-Эммонса (Horner-Wadsworth-Emmons) **S42** фосфонатом, таким как этил(диэтоксифосфорил)ацетат, который был депротонирован

сильным основанием, таким как *трет*-бутоксид лития, натрия или калия, может обеспечивать получение **S36**. Реакцию обычно проводят в апротонном растворителе, таком как THF или DME, при температуре примерно от 0 до  $-50^{\circ}\text{C}$ . Превращение **S36** в производное циклопропана **S37** может быть осуществлено путем обработки илидом сульфоксония, получаемым из йодида триметилсульфоксония и основания, такого как *трет*-бутоксид калия или гидрид натрия. Снятие защиты с **S37** и последующее сочетание полученной карбоновой кислоты **S38** с **S21**, где  $X^4 = \text{CO}_2\text{Pg}^2$ , с использованием способов, представленных на Схеме 6, может обеспечивать получение соединений общей формулы **S39**. Снятие защиты с **S39** и сочетание с **S4** с использованием способов, представленных на Схеме 3, могут давать соединения общей структуры **S24**, где  $Y = \text{N}$ , и X-L представляет собой циклопропил. Соединения общей структуры **S24** затем могут быть использованы для получения соединений структуры **S25** способами, представленными на Схеме 6. Альтернативно, **S40** могут быть подвергнуты взаимодействию с **S29** с использованием способов, представленных на Схеме 3, с получением **S33**, где  $Y = \text{N}$ , и X-L = циклопропил. Соединения общей структуры **S33** затем могут быть использованы для получения соединений структуры **S25** способами, представленными на Схеме 6 и Схеме 9.

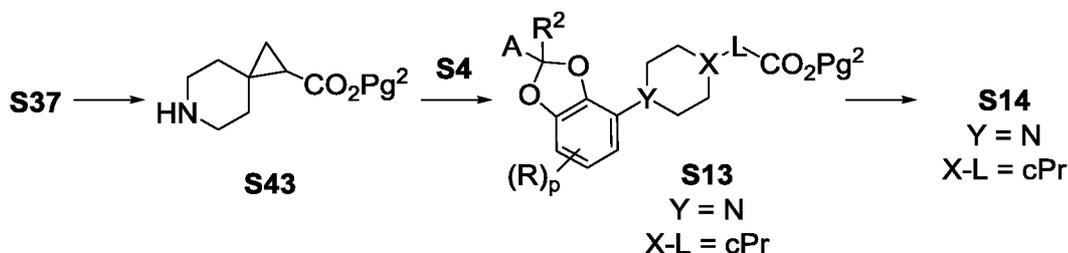
Схема 10



Альтернативно, соединения общей структуры **S25**, где  $Y = \text{N}$ , и X-L представляет собой циклопропил, могут быть получены, как представлено на Схеме 11. Удаление  $\text{Pg}^1$  с **S37** обеспечивает получение производного пиперидина **S43**. Сочетание **S43** с **S4** способом, аналогичным способу, представленному на Схеме 3, обеспечивает получение **S13**, где  $Y =$

N, и X-L представляет собой циклопропил. Снятие защиты затем может обеспечивать получение соединений общей структуры **S14**, которые затем могут быть использованы для получения **S25**, как представлено на Схеме 6.

Схема 11



### ПРИМЕРЫ

Нижеследующее иллюстрирует синтез не являющихся ограничивающими соединений по настоящему изобретению. Дополнительные соединения, входящие в объем этого изобретения, могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в этих Примерах, либо самих, либо в сочетании со способами, известными в данной области.

Эксперименты, как правило, проводили в инертной атмосфере (азот или аргон), в частности в случаях, когда использовали кислород- или влага-чувствительные реагенты или промежуточные соединения. Коммерческие растворители и реагенты использовали, как правило, без дополнительной очистки. Использовали безводные растворители, если это было целесообразно, обычно продукты AcroSeal<sup>®</sup> от Acros Organics, Aldrich<sup>®</sup> Sure/Seal<sup>™</sup> от Sigma-Aldrich или продукты DriSolv<sup>®</sup> от EMD Chemicals. В других случаях коммерческие растворители пропускали через колонки, упакованные молекулярными ситами 4Å, до тех пор, пока не будут достигнуты стандарты QC (контроль качества) для воды: а) <100 м.д. для дихлорметана, толуола, *N,N*-диметилформаида и тетрагидрофурана; б) <180 м.д. для метанола, этанола, 1,4-диоксана и диизопропиламина. Для очень чувствительных реакций растворители дополнительно обрабатывали металлическим натрием, гидридом кальция или молекулярными ситами и дистиллировали непосредственно перед использованием. Как правило, перед тем, как проводить дальнейшие реакции или подвергать биологическому тестированию, продукты сушили под вакуумом. Масс-спектрометрические данные получены либо на приборах для жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) с химической ионизацией при атмосферном давлении (ХИАД), либо для газовой хроматографии-масс-спектрометрии

(ГХ-МС). Символ  $\blacklozenge$  означает, что в масс-спектре наблюдалась картина с пиками изотопов хлора.

Хиральное разделение использовали для разделения энантиомеров или диастереомеров некоторых промежуточных соединений для получения соединений по изобретению. Когда хиральное разделение было осуществлено, разделенные энантиомеры обозначали как ENT-1 или ENT-2 (или DIAST-1 или DIAST-2) в порядке их элюирования. В некоторых воплощениях энантиомеры, обозначенные как ENT-1 или ENT-2, могут быть использованы в качестве исходных веществ для получения других энантиомеров или диастереомеров. В таких ситуациях полученные энантиомеры обозначены как ENT-X1 и ENT-X2 соответственно согласно их исходным веществам; аналогично, полученные диастереомеры обозначены как DIAST-X1 и DIAST-X2 соответственно (или DIAST-согласно их исходным веществам. DIAST-Y и DIAST-Z номенклатура использована аналогично в синтезах с использованием множества промежуточных соединений).

Что касается соединений с двумя хиральными центрами, стереоизомеры по каждому стереоцентру разделяли в разное время. Обозначение ENT-1 или ENT-2 (или DIAST-1 или DIAST-2) промежуточного соединения или проиллюстрированного примером соединения относится к порядку элюирования при разделении, выполненном на этой стадии. Понятно, что когда стереоизомеры по хиральному центру разделяют в соединении с двумя или более центрами, разделенные энантиомеры являются диастереомерами друг друга. В качестве примера, но без ограничения, соединения Примеров **15** и **16** имеют два хиральных центра. Хиральный центр циклопропильной группировки разделяли, когда промежуточное соединение **C36** разделяли на ENT-1, дающий промежуточное соединение **P17**, и ENT-2, дающий промежуточное соединение **P18**. **P18** затем использовали в получении **C70**, который имеет один стереоизомер, обогащенный по хиральному углероду циклопропила, и смесь стереоизомеров по углероду диоксолана. **C70** затем разделяли на DIAST-Y1 по углероду диоксолана с получением промежуточного соединения **C71** и DIAST-Y2 по углероду диоксолана с получением промежуточного соединения **C72**, где эти промежуточные соединения обогащены единственным стереоизомером. **C71** затем использовали для получения соединения Примера 15, которое идентифицировано названием 2-{6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-X1, трифторацетатная соль [из **P18** через **C71**]. В этих получениях после того, как смесь была подвергнута разделению, хиральный

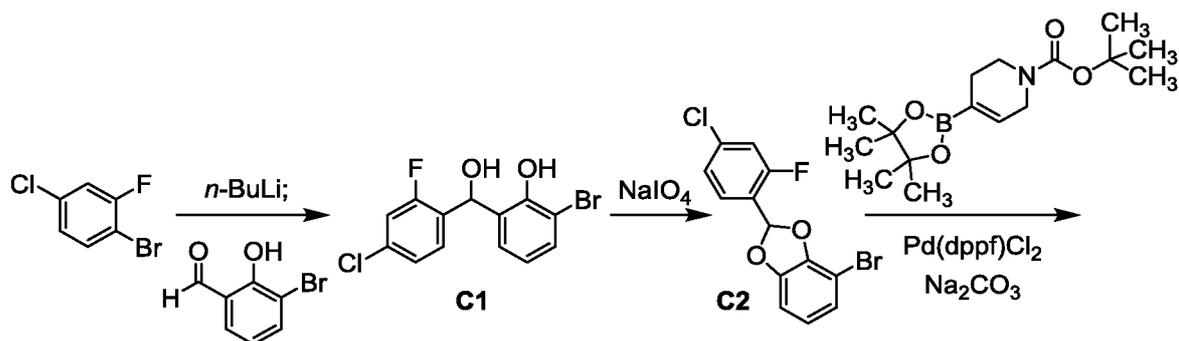
центр идентифицируется указанием “abs” возле этого центра, подразумевающим, что разделенные энантиомеры могут не быть энантиомерно чистыми. Типично, обогащенный энантиомер по каждому хиральному центру составляет >90% выделенного вещества. Предпочтительно, обогащенный энантиомер по каждому центру составляет >98% смеси.

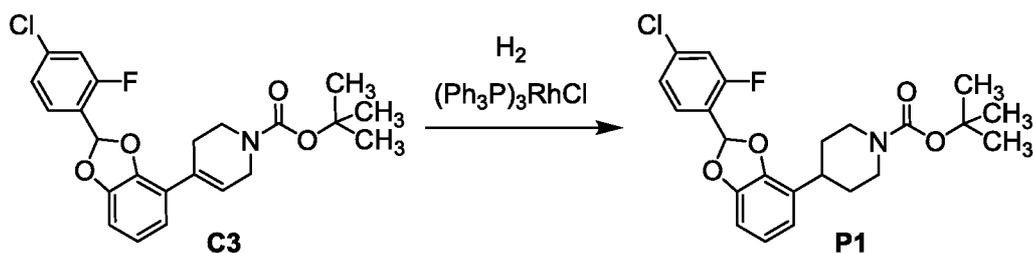
В некоторых примерах оптическое вращение энантиомера измеряли с использованием поляриметра. Согласно полученным данным по вращению (или конкретным данным по вращению) энантиомер с правосторонним вращением обозначали как (+)-энантиомер, а энантиомер с левосторонним вращением обозначали как (-)-энантиомер. На рацемические соединения указывает либо отсутствие изображенной или описанной стереохимии, либо присутствие (+/-) рядом со структурой; в этом последнем случае указанная стереохимия представляет собой относительную (а не абсолютную) конфигурацию заместителей соединения.

Протекание реакций через обнаружимые промежуточные соединения обычно сопровождалось ЖХ-МС и продолжалось до полного превращения перед добавлением последующих реагентов. Что касается синтезов со ссылками на методики в других Примерах или Способах, реакционные условия (время и температура реакции) могут варьировать. Как правило, после реакций выполняли тонкослойную хроматографию или масс-спектрометрию и обработку, когда это было целесообразно. Очистки могут варьировать от эксперимента к эксперименту: как правило, растворители и соотношения растворителей, использованные для элюентов/градиентов, выбирали, чтобы получить соответствующие значения  $R_f$  или времена удерживания. Все исходные вещества в этих Получениях и Примерах либо коммерчески доступны, либо могут быть получены способами, известными в данной области, или как описано в данном документе.

### Получение P1

*трет-Бутил 4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат (P1)*





*Стадия 1. Синтез 2-бром-6-[(4-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил]фенола (C1)*

Этот эксперимент проводили двумя партиями одинакового масштаба. *n*-Бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах; 32,8 мл, 82,0 ммоль) медленно добавляли к имеющему температуру  $-70^{\circ}\text{C}$  раствору 1-бром-4-хлор-2-фторбензола (17,2 г, 82,1 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл), поддерживая температуру реакционной смеси ниже  $-60^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания реакционной смеси при  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 20 минут медленно добавляли раствор 3-бром-2-гидроксибензальдегида (5,5 г, 27 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл), поддерживая температуру реакционной смеси ниже  $-60^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания еще в течение 1 часа при  $-70^{\circ}\text{C}$  реакционную смесь гасили добавлением водного раствора хлорида аммония (50 мл) при  $-70^{\circ}\text{C}$ , и полученную смесь разбавляли водой (100 мл). Две партии объединяли в этой точке времени и экстрагировали этилацетатом (400 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 7% этилацетата в петролейном эфире) получили C1 в виде белого твердого вещества. Общий выход: 15,7 г, 47,4 ммоль, 88%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.44 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Гц, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.1, 8.1$  Гц, 1H), 7.15 (br dd,  $J = 8.5, 2.1$  Гц, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.80 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.31 (d,  $J = 4.8$  Гц, 1H), 3.02 (br d,  $J = 4.9$  Гц, 1H).

*Стадия 2. Синтез 4-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксила (C2)*

В раствор C1 (15,7 г, 47,4 ммоль) в метаноле (450 мл) добавляли раствор периодата натрия (25,4 г, 119 ммоль) в воде (105 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при  $30^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов, после чего ее концентрировали в вакууме. После разбавления остатка дихлорметаном (500 мл) его промывали водой (500 мл). Дихлорметановый раствор затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир) получили C2 в виде белого твердого вещества. Выход: 10,0 г, 30,3 ммоль, 64%. Нижеследующие  $^1\text{H}$  ЯМР данные были получены из эксперимента, проведенного таким же способом, но в меньшем масштабе.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.67-7.61 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (br dd,  $J = 8,$

2 Гц, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.3$ , 1,1 Гц, 1H), 7.01 (dd,  $J = 7.9$ , 1,1 Гц, 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.1$ , 8,1 Гц, 1H).

*Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (C3)*

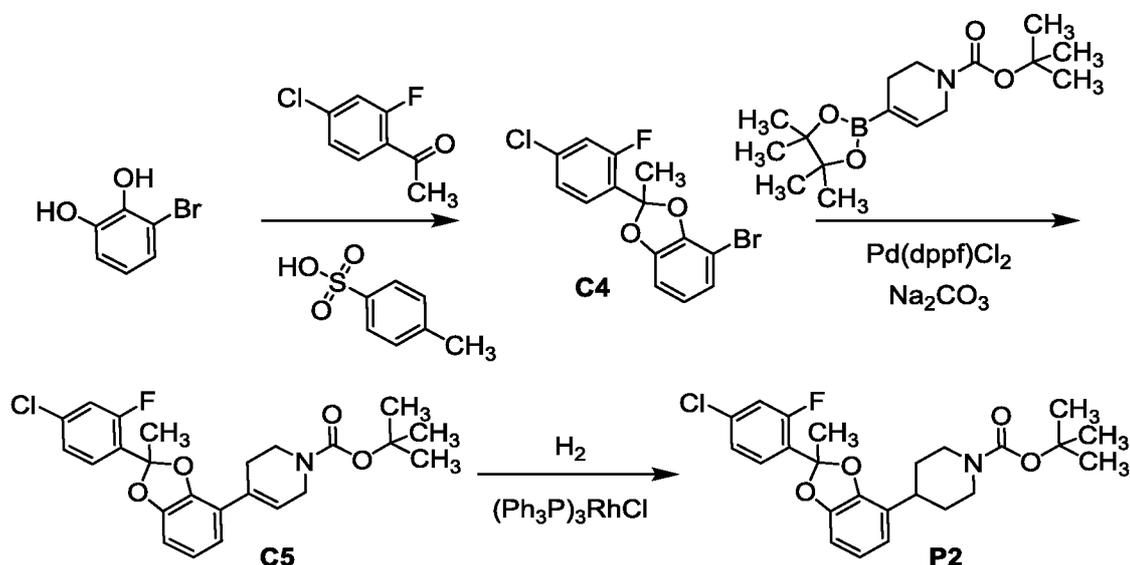
Реакционную колбу, содержащую суспензию **C2** (8,00 г, 24,3 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (9,01 г, 29,1 ммоль), карбоната натрия (5,15 г, 48,6 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) [Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>; 888 мг, 1,21 ммоль] в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (32 мл), вакуумировали и заполняли азотом. Этот цикл вакуумирования повторяли дважды, и затем реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После удаления растворителя в вакууме остаток распределяли между этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 4,3% этилацетата в петролейном эфире) получили продукт, который объединяли с веществом, полученным в результате аналогичной реакции, проведенной с использованием **C2** (2,00 г, 6,07 ммоль), с получением **C3** в виде светло-желтой смолы. Общий выход: 10,3 г, 23,8 ммоль, 78%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.53 (dd,  $J = 8.3$ , 7,8 Гц, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.34-6.28 (br m, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.61 (br dd,  $J = 6$ , 5 Гц, 2H), 2.59-2.50 (br m, 2H), 1.48 (s, 9H).

*Стадия 4. Синтез трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (P1)*

Раствор **C3** (10,3 г, 23,8 ммоль) и хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I) (катализатор Уилкинсона; 1,54 г, 1,66 ммоль) в метаноле (100 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере водорода (45 фунт/кв.дюйм) в течение 18 часов. Реакционную смесь затем фильтровали через слой диатомитовой земли, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 9% этилацетата в петролейном эфире). Полученное вещество объединяли с веществом, полученным в результате аналогичной реакции, проведенной с использованием **C3** (1,67 г, 3,87 ммоль), с получением **P1** в виде бесцветной смолы. Общий выход: 10,3 г, 23,7 ммоль, 86%. ЖХ-МС  $m/z$  456,1 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.52 (dd,  $J = 8.5$ , 7,6 Гц, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.83 (dd,  $J = 7.8$ , 7,8 Гц, 1H), 6.78-6.69 (m, 2H), 4.35-4.10 (br m, 2H), 2.89-2.71 (m, 3H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

## Получение P2

*трет*-Бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат (P2)



*Стадия 1. Синтез 4-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксила (C4)*

В раствор 3-бромбензол-1,2-диола (330 г, 1,75 моль) в толуоле (1,5 л) добавляли 1-(4-хлор-2-фторфенил)этанон (316 г, 1,83 моль) и *пара*-толуолсульфоновую кислоту (6,02 г, 35,0 ммоль). Реакционный аппарат оснащали ловушкой Дина-Старка, и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 60 часов, после чего раствор концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир); C4 был получен в виде смеси желтого масла и твердого вещества. Выход: 158 г, 460 ммоль, 26%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): δ 7.54 (dd, *J* = 8.4, 8,4 Гц, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 7.9, 1,4 Гц, 1H), 6.75 (dd, компонент системы АВХ, *J* = 7.8, 1,4 Гц, 1H), 6.70 (dd, компонент системы АВХ, *J* = 7.9, 7,9 Гц, 1H), 2.11 (d, *J* = 1,1 Гц, 3H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (C5)*

*трет*-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (62 г, 200 ммоль) и карбонат натрия (100 г, 940 ммоль) добавляли в раствор C4 (58,0 г, 169 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл). После добавления [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (6,0 г, 8,2 ммоль) реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов. Затем добавляли воду (500 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 500

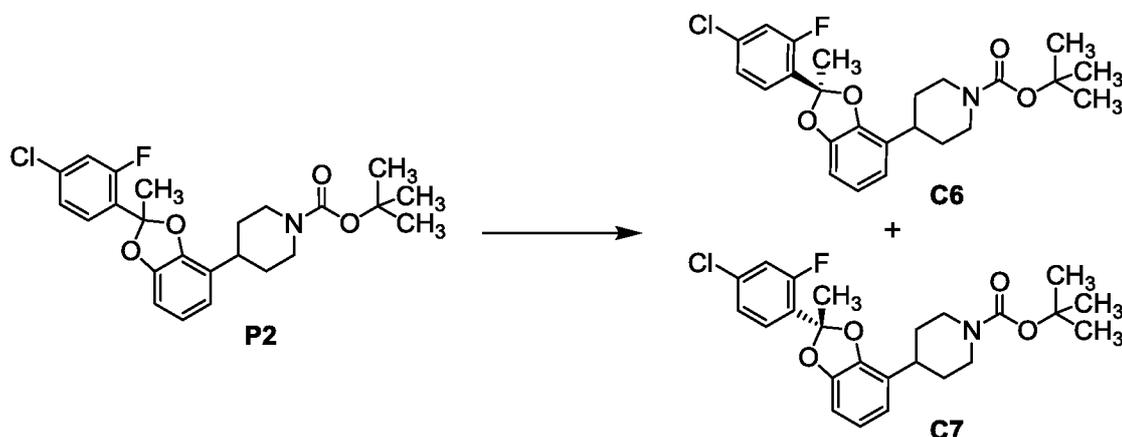
мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 9% этилацетата в петролейном эфире) получили **C5** в виде желтого масла. Выход: 56,0 г, 126 ммоль, 75%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.50 (dd,  $J = 8.2, 8.2$  Гц, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.74 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 5.4, 3.6$  Гц, 1H), 6.39-6.33 (br m, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.70-3.56 (m, 2H), 2.66-2.45 (m, 2H), 2.07 (d,  $J = 1.1$  Гц, 3H), 1.50 (s, 9H).

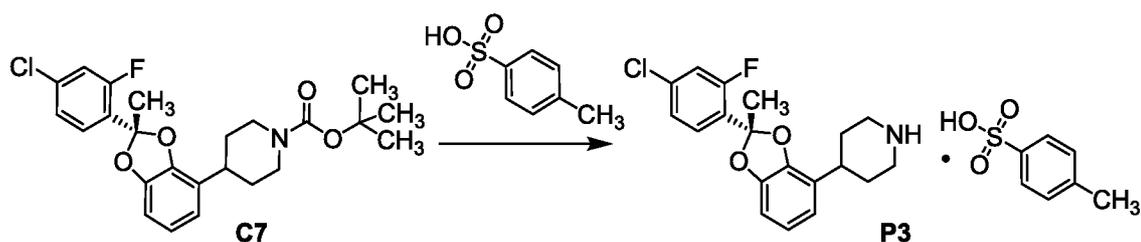
*Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (P2)*

В раствор **C5** (56,0 г, 126 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли хлорид трис(трифенилфосфин)родия(I) (катализатор Уилкинсона; 8,10 г, 8,75 ммоль), и эту реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 18 часов в атмосфере водорода (45 фунт/кв.дюйм). Ее затем охлаждали до 25°C и фильтровали через диатомитовую землю. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали дважды хроматографией на силикагеле (первая колонка: градиент: от 0% до 9% этилацетата в петролейном эфире; вторая колонка: градиент: от 0% до 2% этилацетата в петролейном эфире) с получением **P2** в виде желтого твердого вещества. Выход: 37,0 г, 82,6 ммоль, 66%. ЖХ-МС  $m/z$  392,1♦ [(M - 2-метилпроп-1-ен)+H] $^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.51 (dd,  $J = 8.3, 8.0$  Гц, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.77 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7.8, 7.8$  Гц, 1H), 6.70 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7.7, 1.3$  Гц, 1H), 6.66 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7.8, 1.3$  Гц, 1H), 4.37-4.13 (br m, 2H), 2.92-2.73 (m, 3H), 2.05 (d,  $J = 1.1$  Гц, 3H), 1.90-1.63 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

### Получение P3

*4-[(2S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина пара-толуолсульфонатная соль (P3)*





*Стадия 1. Выделение трет-бутил-4-[(2R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (C6) и трет-бутил-4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (C7)*

Разделение **P2** (75,2 г, 168 ммоль) на составляющие его энантиомеры проводили методом СФХ [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 5 мкм; подвижная фаза: 4:1 диоксид углерода/(2-пропанол, содержащий 0,2% 1-аминопропан-2-ола)]. Элюировавшееся первым соединение было обозначено как **C6**, а элюировавшийся вторым энантиомер был обозначен как **C7**. Указанные абсолютные конфигурации установлены на основе определения, проведенного методом рентгеноструктурного анализа монокристалла соединения **C8**, которое является производным соединения **C6** (см. ниже).

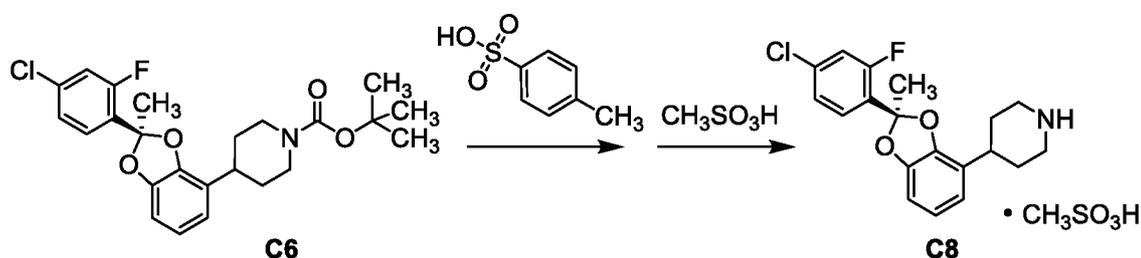
**C6** - Выход: 38,0 г, 84,8 ммоль, 50%. Время удерживания 3,64 мин [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: 2-пропанол, содержащий 0,2% 1-аминопропан-2-ола; градиент: 5% В в течение 1,00 мин, затем от 5% до 60% В за 8,00 мин; скорость потока: 3,0 мл/мин; обратное давление: 120 бар].

**C7** - Выход: 36,8 г, 82,2 ммоль, 49%. Время удерживания 4,19 мин (условия аналитической СФХ, идентичные условиям, использованным для **C6**).

*Стадия 2. Синтез 4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина пара-толуолсульфонатной соли (P3)*

Раствор **C7** (1,62 г, 3,62 ммоль) в этилацетате (36 мл) обрабатывали моногидратом пара-толуолсульфоновой кислоты (791 мг, 4,16 ммоль) и нагревали при 45°C. Через 23 часа реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и твердое вещество собирали фильтрованием. Его промывали смесью этилацетата и гептана (1:1, 2 x 15 мл) с получением **P3** в виде белого твердого вещества. Выход: 1,37 г, 2,63 ммоль, 73%. ЖХ-МС  $m/z$  348,1♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.53 (v br s, 1H), 8.29 (v br s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7.35 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Гц, 1H), 7.11 (d,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.11-2.93 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.82 (m, 4H).

**Превращение С6 в 4-[(2R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина метансульфонатную соль (С8) для определения абсолютной стереохимии**



*para*-Толуолсульфоновую кислоту (377 мг, 2,19 ммоль) добавляли в раствор С6 (490 мг, 1,09 ммоль) в этилацетате (5,5 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После разбавления дополнительным количеством этилацетата реакционную смесь промывали последовательно водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Выход: 375 мг, 1,08 ммоль, 99%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7.59 (dd, *J* = 8.3, 8,3 Гц, 1H), 7.27 (dd, *J* = 10.9, 2,0 Гц, 1H), 7.20 (br dd, *J* = 8.4, 2,1 Гц, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.74-6.67 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 0,7 Гц, 3H), 1.85-1.73 (m, 4H).

Готовили 0,1 М раствор этого свободного основания (4-[(2R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина) в этилацетате и подвергали солевому экранированию. Здесь описано только образование метансульфонатной соли. Смесь метансульфоновой кислоты (25 мкл, 39 мкмоль) и раствора субстрата (0,1 М; 0,25 мл, 25 мкмоль) перемешивали в течение ночи. Достаточное количество метанола затем добавляли для растворения присутствующего твердого вещества и добавляли этилацетат (3 мл). Полученный раствор оставляли медленно выпариваться без перемешивания с получением кристаллов С8; один из этих кристаллов использовали для определения структуры методом рентгеноструктурного анализа монокристалла, описанного ниже.

*Рентгеноструктурный анализ монокристалла С8*

*Рентгеноструктурный анализ монокристалла*

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Quest при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега и фи сканов.

Структуру раскрывали путем внутреннего фазирования с использованием пакета программного обеспечения SHELX в пространственной группе орторомбического класса *P*<sub>2</sub><sub>1</sub><sub>2</sub><sub>1</sub>. Структуру затем уточняли методом наименьших квадратов в полноматричном

приближении. Все атомы, не являющиеся атомами водорода, были установлены и уточнены с использованием параметров анизотропного замещения.

Образование метансульфонатной соли было подтверждено посредством переноса протона N1\_H1X\_O4.

Атомы водорода, расположенные на азоте и кислороде, были установлены из разностной карты Фурье и уточнены с ограниченными расстояниями. Остальные атомы водорода помещали в расчетные положения и оставляли на несущих их атомах. Конечное уточнение включало параметры изотропного замещения для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры с использованием вероятностных методов (Hoof, 2008) осуществляли с использованием PLATON (Spek). Результаты показывают, что абсолютная структура была определена корректно; этим методом вычислено, что вероятность, что структура является точной, составляет 100%. Параметр Хофта (Hoof) представлен как 0,02 с esd (оценочное стандартное отклонение) 0,0012, и параметр Парсона (Parson) представлен как 0,07 с esd 0,009. Абсолютная конфигурация по C7 была подтверждена как (*R*).

Асимметрическая единица состоит из одной молекулы протонированного свободного основания C8 и одной молекулы депротонированной метансульфоновой кислоты. Конечный R-индекс составлял 4,6%. Конечная разность Фурье не выявила отсутствующую или несоответствующую электронную плотность.

Соответствующая информация о кристалле, сборе данных и уточнении суммирована в Таблице А. Атомные координаты, длины связей, углы связей и параметры замещения перечислены в Таблицах В-Д.

*Программное обеспечение и источники информации*

**SHELXTL**, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

**PLATON**, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

**MERCURY**, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453-457.

**OLEX2**, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

R. W. W. Hoof, L. H. Straver, and A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Таблица А. Кристаллические данные и уточнение структуры для **C8**

Эмпирическая формула	$C_{20}H_{23}ClFNO_5S$	
Молекулярная масса по формуле	443,90	
Температура	296(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	орторомбическая	
Пространственная группа	$P2_12_12_1$	
Параметры элементарной ячейки	$a = 6,5348(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9,3688(7)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 35,214(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Объем	2155,9(3) Å <sup>3</sup>	
$Z$	4	
Плотность (вычисленная)	1,368 мг/м <sup>3</sup>	
Коэффициент поглощения	2,823 мм <sup>-1</sup>	
$F(000)$	928	
Размеры кристалла	0,480 x 0,100 x 0,040 мм <sup>3</sup>	
Тета диапазон для сбора данных	от 2,509 до 70,483°	
Диапазоны индексов	$-7 \leq h \leq 7, -11 \leq k \leq 8, -42 \leq l \leq 42$	
Собранные отражения	16311	
Независимые отражения	4035 [ $R_{int} = 0,0638$ ]	
Законченность к тета = 67,679°	99,0%	
Коррекция поглощения	Эмпирическая	
Метод уточнения	полноматричный метод наименьших квадратов по $F^2$	
Данные/ограничения/параметры	4035/2/271	
Критерий согласия по $F^2$	0,832	
Конечные $R$ индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,0463, wR2 = 0,1227$	
$R$ индексы (все данные)	$R1 = 0,0507, wR2 = 0,1294$	
Абсолютный структурный параметр	-0,003(18)	
Коэффициент экстинкции	0,0051(6)	
Наибольший дифф. пик и щель	0,256 and -0,305 е.Å <sup>-3</sup>	

Таблица В. Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные параметры изотропного замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для **C8**.  $U$  (eq) определен как одна треть следа ортогонализированного  $U^{ij}$  тензора.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	3842(2)	9910(1)	5317(1)	57(1)
Cl(1)	-1625(2)	-718(1)	6588(1)	80(1)
O(1)	6138(4)	3727(3)	6876(1)	53(1)
F(1)	639(5)	3071(4)	7503(1)	89(1)
O(2)	3445(4)	5043(3)	7117(1)	57(1)
O(4)	2909(6)	11013(4)	5082(1)	78(1)
O(3)	3708(7)	10299(4)	5708(1)	83(1)
N(1)	10461(5)	2909(4)	5493(1)	56(1)
C(9)	5652(6)	4826(4)	6629(1)	44(1)
C(1)	3361(7)	1662(4)	6697(1)	53(1)
C(6)	2957(6)	2523(4)	7012(1)	49(1)
C(10)	4075(6)	5613(4)	6776(1)	47(1)
C(14)	6628(6)	5138(4)	6294(1)	47(1)
O(5)	5833(7)	9578(4)	5179(1)	96(1)
C(15)	8265(6)	4182(4)	6130(1)	49(1)
C(5)	1105(7)	2270(5)	7190(1)	59(1)
C(16)	7309(6)	3048(5)	5874(1)	54(1)
C(2)	1971(7)	670(4)	6567(1)	55(1)
C(4)	-286(7)	1288(5)	7080(1)	64(1)
C(7)	4448(6)	3667(4)	7142(1)	52(1)
C(13)	5876(8)	6374(5)	6113(1)	60(1)
C(11)	3359(7)	6819(4)	6602(1)	57(1)
C(8)	5296(8)	3485(6)	7537(1)	64(1)
C(19)	9905(7)	4976(6)	5902(1)	67(1)
C(17)	8902(7)	2063(5)	5702(1)	59(1)
C(12)	4316(8)	7178(5)	6263(1)	65(1)
C(3)	150(7)	497(4)	6756(1)	56(1)
C(18)	11476(7)	3977(6)	5738(1)	73(1)
C(20)	2328(14)	8399(7)	5260(2)	117(3)

Таблица С. Длины [ $\text{\AA}$ ] и углы [ $^\circ$ ] связей для **C8**

S(1)-O(5)	1,423(4)	C(4)-C(3)	1,389(6)
S(1)-O(3)	1,428(3)	C(4)-H(4)	0,9300
S(1)-O(4)	1,458(3)	C(7)-C(8)	1,506(6)
S(1)-C(20)	1,738(6)	C(13)-C(12)	1,373(7)
Cl(1)-C(3)	1,729(5)	C(13)-H(13)	0,9300
O(1)-C(9)	1,385(4)	C(11)-C(12)	1,388(7)
O(1)-C(7)	1,449(4)	C(11)-H(11)	0,9300
F(1)-C(5)	1,367(4)	C(8)-H(8A)	0,9600
O(2)-C(10)	1,376(4)	C(8)-H(8B)	0,9600
O(2)-C(7)	1,449(4)	C(8)-H(8C)	0,9600
N(1)-C(18)	1,478(6)	C(19)-C(18)	1,505(7)
N(1)-C(17)	1,486(5)	C(19)-H(19A)	0,9700
N(1)-H(1X)	0,99(2)	C(19)-H(19B)	0,9700
N(1)-H(1Y)	0,97(2)	C(17)-H(17A)	0,9700
C(9)-C(10)	1,369(5)	C(17)-H(17B)	0,9700
C(9)-C(14)	1,375(5)	C(12)-H(12)	0,9300
C(1)-C(2)	1,378(6)	C(18)-H(18A)	0,9700
C(1)-C(6)	1,395(5)	C(18)-H(18B)	0,9700
C(1)-H(1)	0,9300	C(20)-H(20A)	0,9600
C(6)-C(5)	1,384(6)	C(20)-H(20B)	0,9600
C(6)-C(7)	1,519(6)	C(20)-H(20C)	0,9600
C(10)-C(11)	1,369(5)		
C(14)-C(13)	1,409(6)	O(5)-S(1)-O(3)	116,2(3)
C(14)-C(15)	1,509(5)	O(5)-S(1)-O(4)	110,1(2)
C(15)-C(16)	1,527(5)	O(3)-S(1)-O(4)	109,9(2)
C(15)-C(19)	1,531(6)	O(5)-S(1)-C(20)	107,6(4)
C(15)-H(15)	0,9800	O(3)-S(1)-C(20)	106,6(3)
C(5)-C(4)	1,351(7)	O(4)-S(1)-C(20)	105,9(4)
C(16)-C(17)	1,518(6)	C(9)-O(1)-C(7)	105,0(3)
C(16)-H(16A)	0,9700	C(10)-O(2)-C(7)	105,2(3)

C(16)-H(16B)	0,9700	C(18)-N(1)-C(17)	112,3(3)
C(2)-C(3)	1,372(6)	C(18)-N(1)-H(1X)	107(3)
C(2)-H(2)	0,9300	C(17)-N(1)-H(1X)	113(3)
C(18)-N(1)-H(1Y)	113(3)	C(1)-C(2)-H(2)	120,3
C(17)-N(1)-H(1Y)	103(3)	C(5)-C(4)-C(3)	117,5(4)
H(1X)-N(1)-H(1Y)	108(4)	C(5)-C(4)-H(4)	121,2
C(10)-C(9)-C(14)	124,1(3)	C(3)-C(4)-H(4)	121,2
C(10)-C(9)-O(1)	109,6(3)	O(1)-C(7)-O(2)	105,7(3)
C(14)-C(9)-O(1)	126,3(3)	O(1)-C(7)-C(8)	108,7(3)
C(2)-C(1)-C(6)	121,9(4)	O(2)-C(7)-C(8)	108,8(3)
C(2)-C(1)-H(1)	119,0	O(1)-C(7)-C(6)	108,7(3)
C(6)-C(1)-H(1)	119,0	O(2)-C(7)-C(6)	108,6(3)
C(5)-C(6)-C(1)	115,3(4)	C(8)-C(7)-C(6)	115,8(3)
C(5)-C(6)-C(7)	123,0(3)	C(12)-C(13)-C(14)	122,4(4)
C(1)-C(6)-C(7)	121,7(4)	C(12)-C(13)-H(13)	118,8
C(9)-C(10)-C(11)	122,1(4)	C(14)-C(13)-H(13)	118,8
C(9)-C(10)-O(2)	110,3(3)	C(10)-C(11)-C(12)	115,6(4)
C(11)-C(10)-O(2)	127,5(4)	C(10)-C(11)-H(11)	122,2
C(9)-C(14)-C(13)	113,6(4)	C(12)-C(11)-H(11)	122,2
C(9)-C(14)-C(15)	122,1(3)	C(7)-C(8)-H(8A)	109,5
C(13)-C(14)-C(15)	124,2(3)	C(7)-C(8)-H(8B)	109,5
C(14)-C(15)-C(16)	110,4(3)	H(8A)-C(8)-H(8B)	109,5
C(14)-C(15)-C(19)	114,1(3)	C(7)-C(8)-H(8C)	109,5
C(16)-C(15)-C(19)	108,4(3)	H(8A)-C(8)-H(8C)	109,5
C(14)-C(15)-H(15)	107,9	H(8B)-C(8)-H(8C)	109,5
C(16)-C(15)-H(15)	107,9	C(18)-C(19)-C(15)	112,2(4)
C(19)-C(15)-H(15)	107,9	C(18)-C(19)-H(19A)	109,2
C(4)-C(5)-F(1)	117,2(4)	C(15)-C(19)-H(19A)	109,2
C(4)-C(5)-C(6)	125,0(4)	C(18)-C(19)-H(19B)	109,2
F(1)-C(5)-C(6)	117,9(4)	C(15)-C(19)-H(19B)	109,2
C(17)-C(16)-C(15)	112,2(3)	H(19A)-C(19)-H(19B)	107,9
C(17)-C(16)-H(16A)	109,2	N(1)-C(17)-C(16)	110,1(3)
C(15)-C(16)-H(16A)	109,2	N(1)-C(17)-H(17A)	109,6

C(17)-C(16)-H(16B)	109,2	C(16)-C(17)-H(17A)	109,6
C(15)-C(16)-H(16B)	109,2	N(1)-C(17)-H(17B)	109,6
H(16A)-C(16)- H(16B)	107,9	C(16)-C(17)-H(17B)	109,6
C(3)-C(2)-C(1)	119,4(4)	H(17A)-C(17)-H(17B)	108,2
C(3)-C(2)-H(2)	120,3	C(13)-C(12)-C(11)	122,1(4)
C(1)-C(2)-H(2)	120,3	C(13)-C(12)-H(12)	118,9
		C(11)-C(12)-H(12)	118,9
C(2)-C(3)-C(4)	120,8(4)	H(18A)-C(18)-H(18B)	108,2
C(2)-C(3)-Cl(1)	119,6(3)	S(1)-C(20)-H(20A)	109,5
C(4)-C(3)-Cl(1)	119,6(3)	S(1)-C(20)-H(20B)	109,5
N(1)-C(18)-C(19)	109,9(3)	H(20A)-C(20)-H(20B)	109,5
N(1)-C(18)-H(18A)	109,7	S(1)-C(20)-H(20C)	109,5
C(19)-C(18)-H(18A)	109,7	H(20A)-C(20)-H(20C)	109,5
N(1)-C(18)-H(18B)	109,7	H(20B)-C(20)-H(20C)	109,5
C(19)-C(18)-H(18B)	109,7		

Преобразования симметрии, использованные для образования эквивалентных атомов.

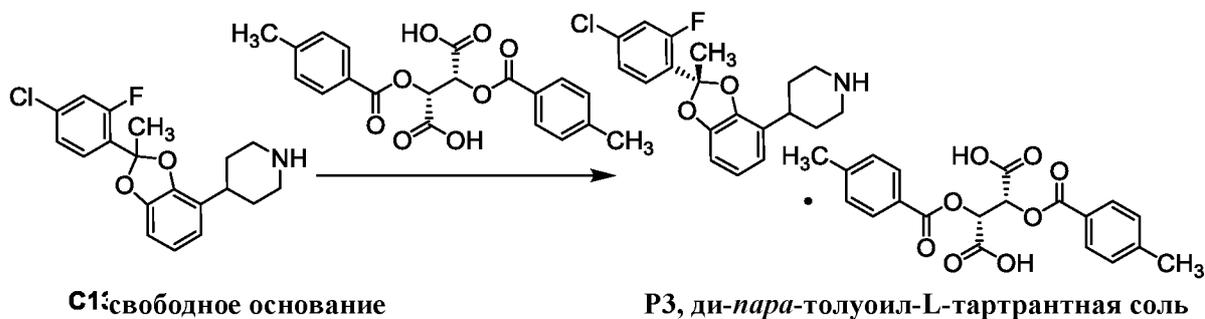
Таблица D. Параметры анизотропного замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для **C8**. Экспонента фактора анизотропного замещения принимает форму:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
S(1)	73(1)	48(1)	48(1)	-2(1)	7(1)	-1(1)
Cl(1)	81(1)	78(1)	81(1)	-8(1)	1(1)	-8(1)
O(1)	54(1)	50(1)	56(1)	14(1)	10(1)	17(1)
F(1)	83(2)	103(2)	79(2)	-40(2)	38(2)	-6(2)
O(2)	66(2)	49(1)	54(1)	2(1)	11(1)	18(1)
O(4)	87(2)	84(2)	64(2)	19(2)	17(2)	21(2)
O(3)	122(3)	80(2)	47(1)	-3(1)	7(2)	-13(2)
N(1)	47(2)	73(2)	48(2)	7(2)	3(1)	11(2)
C(9)	51(2)	38(2)	44(2)	2(1)	-7(1)	2(2)
C(1)	63(2)	46(2)	50(2)	5(2)	21(2)	13(2)

C(6)	55(2)	47(2)	45(2)	5(1)	11(2)	19(2)
C(10)	55(2)	39(2)	46(2)	-5(1)	-4(2)	6(2)
C(14)	54(2)	46(2)	42(2)	0(1)	-9(2)	-5(2)
O(5)	88(2)	88(3)	113(3)	-24(2)	13(2)	21(2)
C(15)	47(2)	61(2)	40(2)	3(2)	-3(1)	-2(2)
C(5)	60(2)	62(2)	54(2)	-6(2)	19(2)	13(2)
C(16)	43(2)	53(2)	65(2)	-4(2)	8(2)	-6(2)
C(2)	72(3)	49(2)	45(2)	2(2)	16(2)	14(2)
C(4)	57(2)	68(3)	65(2)	-3(2)	23(2)	6(2)
C(7)	54(2)	50(2)	51(2)	7(2)	12(2)	16(2)
C(13)	81(3)	54(2)	46(2)	9(2)	-4(2)	4(2)
C(11)	70(3)	46(2)	54(2)	-8(2)	-14(2)	17(2)
C(8)	69(3)	71(3)	51(2)	4(2)	4(2)	15(2)
C(19)	54(2)	78(3)	70(3)	-13(2)	2(2)	-25(2)
C(17)	54(2)	57(2)	67(2)	-3(2)	8(2)	3(2)
C(12)	96(3)	43(2)	56(2)	5(2)	-14(2)	13(2)
C(3)	64(2)	52(2)	52(2)	4(2)	2(2)	14(2)
C(18)	43(2)	103(4)	73(3)	7(3)	3(2)	-18(2)
C(20)	153(7)	87(4)	110(5)	-14(4)	-6(5)	-57(5)

*Получение P3, ди-пара-толуоил-L-тарtrateной соли*

*4-[(2S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина ди-пара-толуоил-L-тарtrateная соль (P3, ди-пара-толуоил-L-тарtrateная соль)*



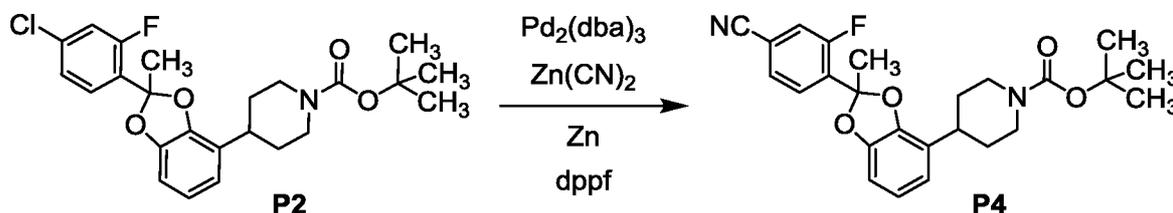
Раствор **C13**, свободного основания, (519 мг, 1,49 ммоль) и ди-пара-толуоил-L-винной кислоты (278 мг, 0,719 ммоль) в ацетонитриле (7,5 мл) перемешивали при 50°C в

течение 1,5 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры при 0,2°C в минуту. После 15 часов при комнатной температуре смесь нагревали до 65°C и загружали в нее ацетонитрил (15 мл). Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры при 0,2°C в минуту. После 15 часов при комнатной температуре смесь нагревали до 54°C. Через 3 часа твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакуумном шкафу при 35°C под азотом с получением **P3**, *ди-пара-толуоил-L-тарtratной соли*, в виде белого твердого вещества (217 мг, 0,296 ммоль, 20%, 82% ee).

Раствор **P3**, *ди-пара-толуоил-L-тарtratной соли*, (217 мг, 0,296 ммоль, 82% ee) в ацетонитриле (8,0 мл) при 50°C оставляли охлаждаться до комнатной температуры при 0,2°C в минуту. Через 15 часов твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакуумном шкафу при 35°C под азотом с получением **P3**, *ди-пара-толуоил-L-тарtratной соли*, в виде белого твердого вещества (190 мг, 0,259 ммоль, 88%, 88% ee). ЖХ-МС  $m/z$  348,1♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.9-8.5 (br s, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 8,1 Гц, 4H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.34 (dd,  $J$  = 8.4, 2,1 Гц, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 8,0 Гц, 4H), 6.87-6.78 (m, 2H), 6.69 (dd,  $J$  = 6.7, 2,5 Гц, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 3.05-2.89 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 4H). Время удерживания: Пик 1 (4,97 мин, второстепенный) и Пик 2 (5,31 мин, основной) {колонок: Chiralpak IC-U 3,0 x 50 мм, 1,6 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: 0,1% изопропиламина в метаноле; градиент: 10% В в течение 5,00 мин, затем 45% В в течение 0,6 мин; скорость потока: 1,7 мл в минуту; обратное давление: 130 бар}.

#### Получение P4

*трет-Бутил-4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат (P4)*

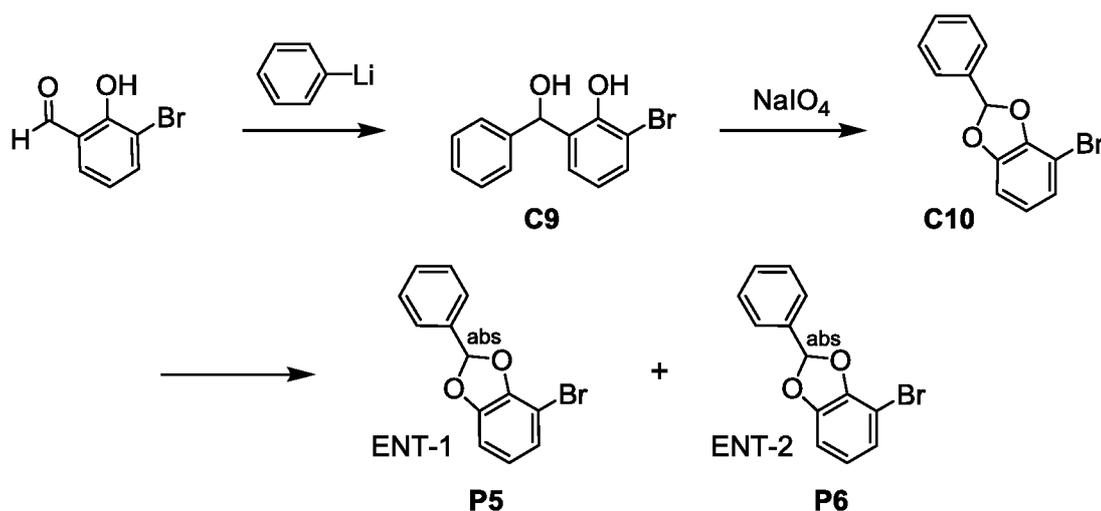


Суспензию **P2** (2,00 г, 4,46 ммоль), цианида цинка (734 мг, 6,25 моль), цинка (70,1 мг, 1,07 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена ( $\text{dppf}$ ; 198 мг, 0,357 ммоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (164 мг, 0,179 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 часов, после чего ее фильтровали. Фильтрат смешивали с водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои затем промывали последовательно водой (30 мл) и насыщенным

водным раствором хлорида натрия (20 мл) и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 30% этилацетата в петролейном эфире) получили твердое вещество, которое обрабатывали ацетонитрилом (15 мл) и водой (15 мл) и подвергали лиофилизации. Это привело к получению **P4** в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 1,17 г, 2,67 ммоль, 60%. ЖХ-МС  $m/z$  461,3  $[M+Na^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) 7.71 (dd,  $J = 7.7$ , 7,6 Гц, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.0$ , 1,6 Гц, 1H), 7.42 (dd,  $J = 10.0$ , 1,5 Гц, 1H), 6.79 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7.7$ , 7,6 Гц, 1H), 6.72 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7.8$ , 1,3 Гц, 1H), 6.68 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7.8$ , 1,3 Гц, 1H), 4.37-4.14 (br m, 2H), 2.91-2.73 (m, 3H), 2.07 (d,  $J = 1,1$  Гц, 3H), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

### Получение P5 и P6

4-Бром-2-фенил-1,3-бензодиоксол, ENT-1, (P5) и 4-бром-2-фенил-1,3-бензодиоксол, ENT-2, (P6)



#### Стадия 1. Синтез 2-бром-6-[гидрокси(фенил)метил]фенола (C9)

Фениллитий (1,9 М раствор в 1-бутоксипутане; 78,5 мл, 149 ммоль) медленно добавляли в охлажденный до  $-70^{\circ}C$  раствор 3-бром-2-гидроксибензальдегида (10,0 г, 49,7 ммоль) в тетрагидрофуране (70 мл) со скоростью, при которой температура реакционной смеси поддерживалась ниже  $-60^{\circ}C$ . Полученную суспензию перемешивали при  $-70^{\circ}C$  в течение 1 часа и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, после чего ее вливали в имеющий температуру  $0^{\circ}C$  водный раствор хлорида аммония (30 мл). Эту смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на

силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире) получили **C9** в виде желтого твердого вещества. Выход: 6,11 г, 21,9 ммоль, 44%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.45-7.28 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.06 (br d,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 6.77 (dd,  $J = 7,9, 7,8$  Гц, 1H), 6.06 (br s, 1H), 2.89 (br s, 1H).

*Стадия 2. Синтез 4-бром-2-фенил-1,3-бензодиоксола (C10)*

В раствор **C9** (6,11 г, 21,9 ммоль) в метаноле (370 мл) добавляли раствор перйодата натрия (11,7 г, 54,7 ммоль) в воде (175 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 40 часов, после чего большую часть метанола удаляли концентрированием в вакууме. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (5 x 100 мл), и объединенные органические слои промывали последовательно водным раствором сульфита натрия (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир) получили **C10** в виде бесцветного масла. Выход: 4,50 г, 16,2 ммоль, 74%. ЖХ-МС  $m/z$  278,5 (наблюдалась картина с пиками изотопов брома)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.62-7.57 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8,0, 1,4$  Гц, 1H), 6.79 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 7,8, 1,4$  Гц, 1H), 6.75 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 7,9, 7,8$  Гц, 1H).

*Стадия 3. Выделение 4-бром-2-фенил-1,3-бензодиоксола, ENT-1, (P5) и 4-бром-2-фенил-1,3-бензодиоксола, ENT-2, (P6)*

Энантиомеры, составляющие **C10** (5,00 г, 18,0 ммоль), разделяли, используя СФХ [колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD, 10 мкм; подвижная фаза: 3:1 диоксид углерода/(метанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым энантиомер был обозначен как ENT-1 (**P5**), а элюировавшийся вторым энантиомер был обозначен как ENT-2 (**P6**); оба были получены в виде желтого масла.

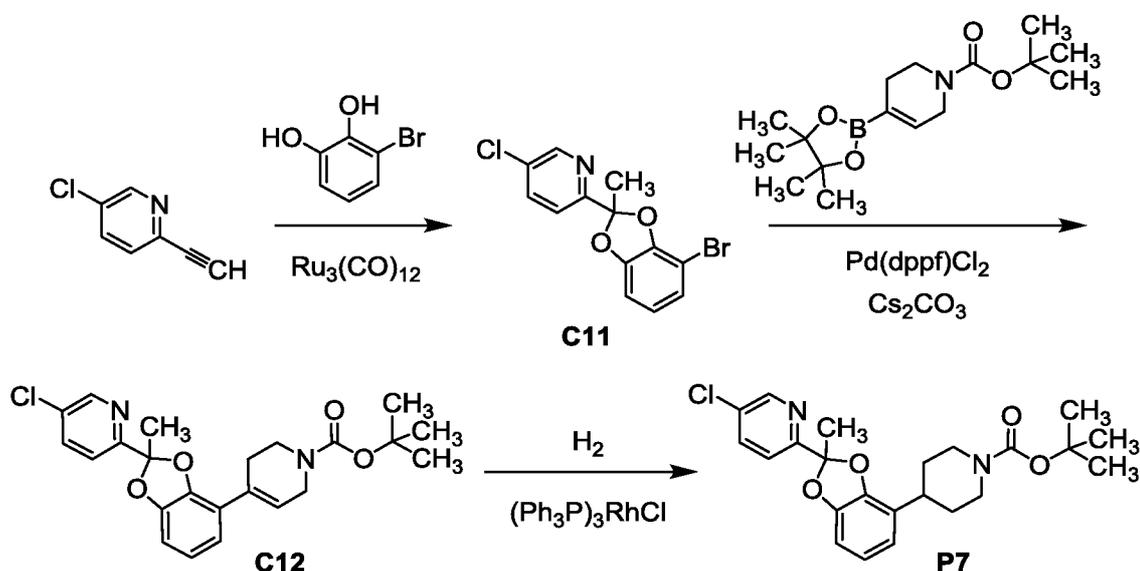
**P5** Выход: 2,20 г, 7,94 ммоль, 44%. ЖХ-МС  $m/z$  277,0 (наблюдалась картина с пиками изотопов брома)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.63-7.55 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8,0, 1,3$  Гц, 1H), 6.80 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 7,8, 1,4$  Гц, 1H), 6.75 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 7,9, 7,8$  Гц, 1H). Время удерживания 3,28 мин (колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 4,6 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 5,5 мин; скорость потока: 2,5 мл в минуту).

**P6** Выход: 2,00 г, 7,22 ммоль, 40%. ЖХ-МС  $m/z$  276,9 (наблюдалась картина с

пиками изотопов брома)  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.63-7.55 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.0$ , 1,4 Гц, 1H), 6.80 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 7.8$ , 1,4 Гц, 1H), 6.75 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 7.9$ , 7,9 Гц, 1H). Время удерживания 3,73 мин (аналитические условия, идентичные условиям, использованным для **P5**).

### Получение P7

*трет-Бутил-4-[2-(5-хлортиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат (P7)*



*Стадия 1. Синтез 2-(4-бром-2-метил-1,3-бензодиоксол-2-ил)-5-хлортиридина (C11)*

Смесь 5-хлор-2-этинилпиридина (1,80 г, 13,1 ммоль), 3-бромбензол-1,2-диола (2,47 г, 13,1 ммоль) и трирутенийдодекакарбонила (167 мг, 0,261 ммоль) в толуоле (25 мл) дегазировали в течение 1 минуты и затем нагревали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 1% этилацетата в петролейном эфире) с получением **C11** в виде желтого масла. Выход: 1,73 г, 5,30 ммоль, 40%. ЖХ-МС  $m/z$  325,6 (наблюдалась картина с пиками изотопов брома и хлора)  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8.63 (dd,  $J = 2.4$ , 0,7 Гц, 1H), 7.71 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8.4$ , 2,4 Гц, 1H), 7.60 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8.4$ , 0,7 Гц, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.0$ , 1,4 Гц, 1H), 6.76 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 7.8$ , 1,4 Гц, 1H), 6.72 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8.0$ , 7,8 Гц, 1H), 2.10 (s, 3H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-[2-(5-хлортиридин-2-ил)-2-метил-1,3-*

*бензодиоксол-4-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (C12)*

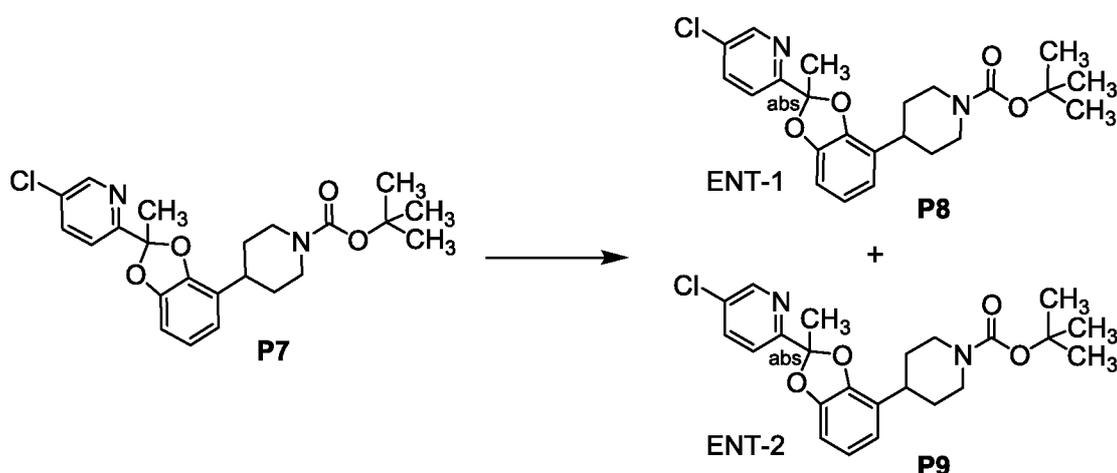
[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (388 мг, 0,530 ммоль) добавляли в суспензию **C11** (1,73 г, 5,30 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,64 г, 5,30 ммоль) и карбоната цезия (5,18 г, 15,9 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) и воде (6 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов, после чего ее разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (5 мл). Органический слой концентрировали в вакууме, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире) с получением **C12** в виде желтой смолы. Выход: 1,85 г, 4,31 ммоль, 81%. ЖХ-МС  $m/z$  451,0♦ [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.62 (dd,  $J = 2.5, 0.8$  Гц, 1H), 7.69 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8.4, 2.4$  Гц, 1H), 7.57 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8.4, 0.8$  Гц, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.39-6.33 (br m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 2.60-2.51 (br m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

*Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-[2-(5-хлортиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]типеридин-1-карбоксилата (P7)*

Раствор **C12** (2,61 г, 6,08 ммоль) и хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I) (катализатор Уилкинсона; 563 мг, 0,608 ммоль) в метаноле (100 мл) дегазировали под вакуумом и затем продували водород; этот цикл вакуумирования-продувки проводили в сумме три раза. Реакционную смесь затем перемешивали при 60°C в водороде (50 фунт/кв.дюйм) в течение 16 часов, после чего ее фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире). Полученное вещество объединяли с веществом, полученным в результате проведения аналогичного гидрирования **C12** (110 мг, 0,256 ммоль), с получением **P7** в виде светло-желтой смолы. Общй выход: 2,05 г, 4,76 ммоль, 75%. ЖХ-МС  $m/z$  431,3♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.62 (d,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7.69 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 8.4, 2.4$  Гц, 1H), 7.57 (d, половина АВ квартета,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6.79 (dd, компонент системы АВС,  $J = 7.8, 7,7$  Гц, 1H), 6.72 (dd, компонент системы АВС,  $J = 7.8, 1,3$  Гц, 1H), 6.68 (br d, компонент системы АВС,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4.32-4.12 (br m, 2H), 2.91-2.73 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.62 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

**Получение P8 и P9**

*трет-Бутил-4-[2-(5-хлортиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]типеридин-1-карбоксилат, ENT-1, (P8) и трет-бутил-4-[2-(5-хлортиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]типеридин-1-карбоксилат, ENT-2, (P9)*



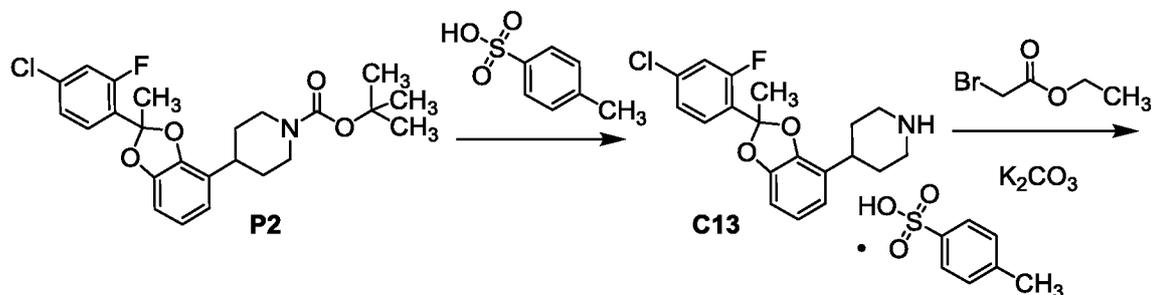
Разделение **P7** (500 мг, 1,16 ммоль) на составляющие его энантиомеры осуществляли, используя СФХ {колонокка: Phenomenex Lux Amylose-1, 5 мкм; подвижная фаза: 9:1 диоксид углерода/[2-пропанол, содержащий 0,2% (7 М аммиак в метаноле)]}. Элюировавшийся первым энантиомер был обозначен как ENT-1 (**P8**), а элюировавшийся вторым энантиомер был обозначен как ENT-2 (**P9**).

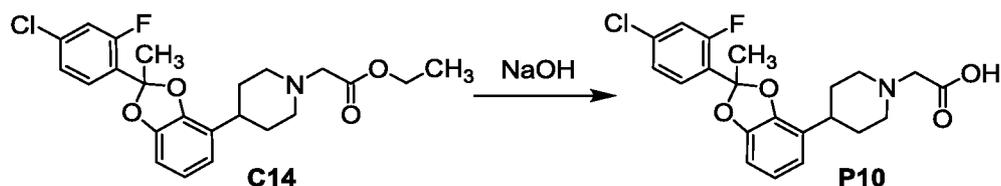
**P8** Выход: 228 мг, 0,529 ммоль, 46%. Время удерживания 4,00 мин {колонокка: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: [2-пропанол содержащий 0,2% (7 М аммиак в метаноле)]; градиент: 5% В в течение 1,00 мин, затем от 5% до 60% В за 8,00 мин; скорость потока: 3,0 мл в минуту; обратное давление: 120 бар}.

**P9** Выход: 229 мг, 0,531 ммоль, 46%. Время удерживания 4,50 мин (аналитические условия, идентичные условиям, использованным для **P8**).

### Получение P10

{4-[2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}уксусная кислота (**P10**)





*Стадия 1. Синтез 4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина пара-толуолсульфонатной соли (C13)*

Раствор **P2** (5,0 г, 11 ммоль) и *пара*-толуолсульфоновой кислоты (4,81 г, 27,9 ммоль) в этилацетате (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов, после чего его концентрировали в вакууме с получением **C13** в виде желтой смолы. Это вещество напрямую переносили на следующую стадию. ЖХ-МС  $m/z$  347,9♦ [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез этил-{4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}ацетата (C14)*

Карбонат калия (7,71 г, 55,8 ммоль) и этилбромацетат (1,86 г, 11,2 ммоль) добавляли в раствор **C13** (с предыдущей стадии; ≤11 ммоль) в ацетонитриле (150 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 16 часов. Ее затем фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением **C14** в виде желтой смолы. Согласно <sup>1</sup>H ЯМР анализу это вещество было не совсем чистым. Выход: 3,57 г, 8,23 ммоль, 75% за 2 стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), **C14** пики только: δ 7.52 (dd,  $J = 8.4, 8.0$  Гц, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.77 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7.8, 7.8$  Гц, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.70 (tt,  $J = 12.1, 3.8$  Гц, 1H), 2.35 (ddd,  $J = 11.5, 11.5, 2.7$  Гц, 2H), 2.04 (d,  $J = 1.1$  Гц, 3H), 2.02-1.76 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

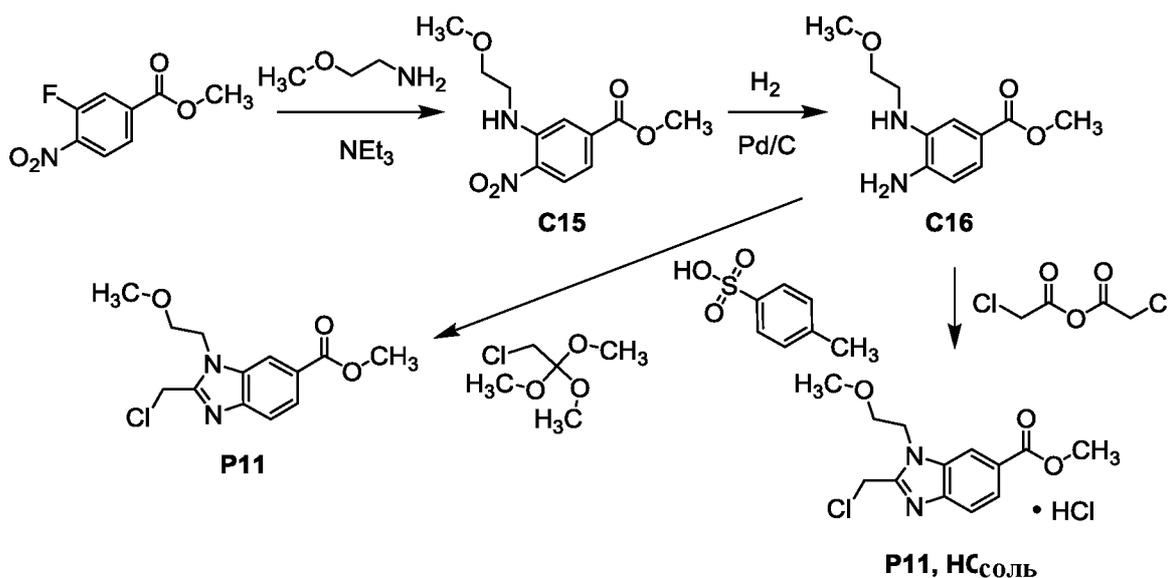
*Стадия 3. Синтез {4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}уксусной кислоты (P10)*

Раствор **C14** (3,57 г, 8,23 ммоль) и водный раствор гидроксида натрия (3 М; 13,7 мл, 41,1 ммоль) в смеси метанола (80 мл) и тетрагидрофурана (40 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. После удаления растворителей в вакууме водный остаток подкисляли до pH 7 добавлением 1 М соляной кислоты и затем экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (10:1, 2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **P10** в виде желтого твердого вещества. Выход: 2,95 г, 7,27 ммоль, 88%. ЖХ-МС  $m/z$  406,2♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7.61 (dd,  $J = 8.3, 8.3$  Гц, 1H), 7.29

(dd,  $J = 10.9, 2.0$  Гц, 1H), 7.22 (ddd,  $J = 8.4, 2.0, 0.8$  Гц, 1H), 6.82 (dd, компонент системы ABC,  $J = 8.3, 7.1$  Гц, 1H), 6.78-6.72 (m, 2H), 3.65-3.54 (br m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.04-2.88 (m, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 2H), 2.04 (d,  $J = 1.1$  Гц, 3H).

### Получение P11

Метил-2-(хлорметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилат (P11)



Стадия 1. Синтез метил-3-[(2-метоксиэтил)амино]-4-нитробензоата (C15)

В бесцветный раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (50 г, 250 ммоль) в тетрагидрофуране (400 мл) добавляли триэтиламин (40,7 г, 402 ммоль, 55,8 мл), затем добавляли 2-метоксиэтанамина (30,2 г, 402 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученный желтый раствор перемешивали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 18 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Полученное желтое твердое вещество растворяли в этилацетате (800 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (250 мл). Водную фазу разделяли и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 x 250 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением C15 (60,2 г, 94%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8.23 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.45 (s, 3H); ЖХ-МС  $m/z$  255,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. Синтез метил-4-амино-3-[(2-метоксиэтил)амино]бензоата (C16)

В раствор C15 (30 г, 118 ммоль) в метаноле (500 мл) добавляли Pd/C (10 г, 94

ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в водороде 15 фунт/кв.дюйм в течение 18 часов. Черную суспензию фильтровали через диатомитовую землю, и осадок на фильтре промывали метанолом (500 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением **C16** (26,5 г, количественный выход) в виде коричневого масла, которое затвердевало при стоянии.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.48 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (br s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (t, 2H); ЖХ-МС  $m/z$  224,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 3. Синтез метил-2-(хлорметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (P11)*

В раствор **C16** (5,00 г, 22,3 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (3,31 мл, 24,6 ммоль), затем добавляли моногидрат *пара*-толуолсульфоновой кислоты (84,8 мг, 0,446 ммоль). Эту реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 5 часов, после чего ее концентрировали в вакууме; остаточное масло растворяли в этилацетате (10 мл) и нагревали до образования раствора. Этот раствор медленно перемешивали, одновременно охлаждая до комнатной температуры, в течение ночи. Осадок собирали фильтрованием и промывали гептаном с получением **P11** в виде серого твердого вещества. Выход: 5,73 г, 20,3 ммоль, 91%.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8.12 (br s, 1H), 8.01 (br d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7.79 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.52 (t,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (t,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3.28 (s, 3H).

*Стадия 4. Синтез метил-2-(хлорметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата гидрохлоридной соли (P11, HCl соль).*

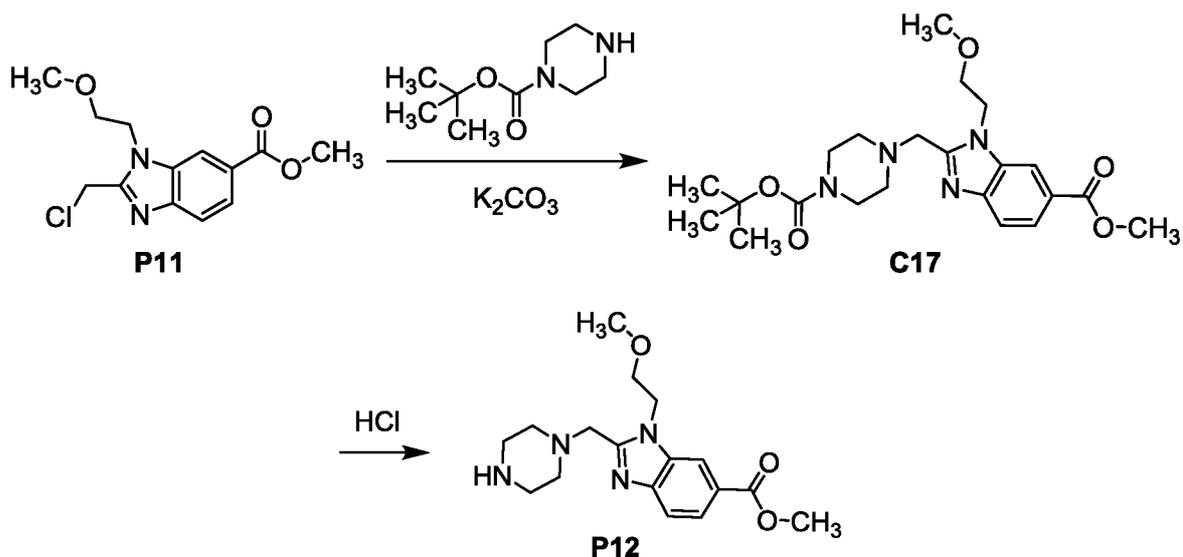
Раствор **C16** (5,0 г, 24 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) нагревали до 100°C, добавляли раствор хлоруксусного ангидрида (4,1 г, 24,5 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) через капельную воронку в течение периода времени 10 часов, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 12 часов при 100°C. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Этилацетатный слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Раствор 4 М хлористого водорода в 1,4-диоксане (1,1 экв.) добавляли в этилацетатный раствор при постоянном перемешивании. Гидрохлоридная соль **P11** осаждалась в виде бледно-желтого твердого вещества. Суспензию перемешивали в течение 1 часа, и гидрохлоридную соль **P11** затем собирали фильтрованием с получением желтого твердого вещества (6,1 г, 86%).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,

CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.84 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (t, 2H), 3.31 (s, 3H). ЖХ-МС  $m/z$  283.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Получение P12

Метил-1-(2-метоксиэтил)-2-(пиперазин-1-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилат

(P12)



Стадия 1. Синтез метил-2-{{4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил}метил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (C17)

Соединение P11 (1,59 г, 5,62 ммоль) добавляли в имеющую температуру 15°C смесь трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 5,37 ммоль) и карбоната калия (2,97 г, 21,5 ммоль) в ацетонитриле (15 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 12 часов. Ее затем объединяли с аналогичным продуктом реакции, проведенной с использованием P11 и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 1,07 ммоль), и смесь фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 60% этилацетата в петролейном эфире) с получением C17 в виде бледно-желтого твердого вещества. Общий выход: 2,30 г, 5,32 ммоль, 83%. ЖХ-МС  $m/z$  433,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 1,5 Гц, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 8.4, 1,5 Гц, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8,5 Гц, 1H), 4.58 (t,  $J$  = 5,4 Гц, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (t,  $J$  = 5,4 Гц, 2H), 3.46-3.37 (br m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.54-2.44 (br m, 4H), 1.45 (s, 9H).

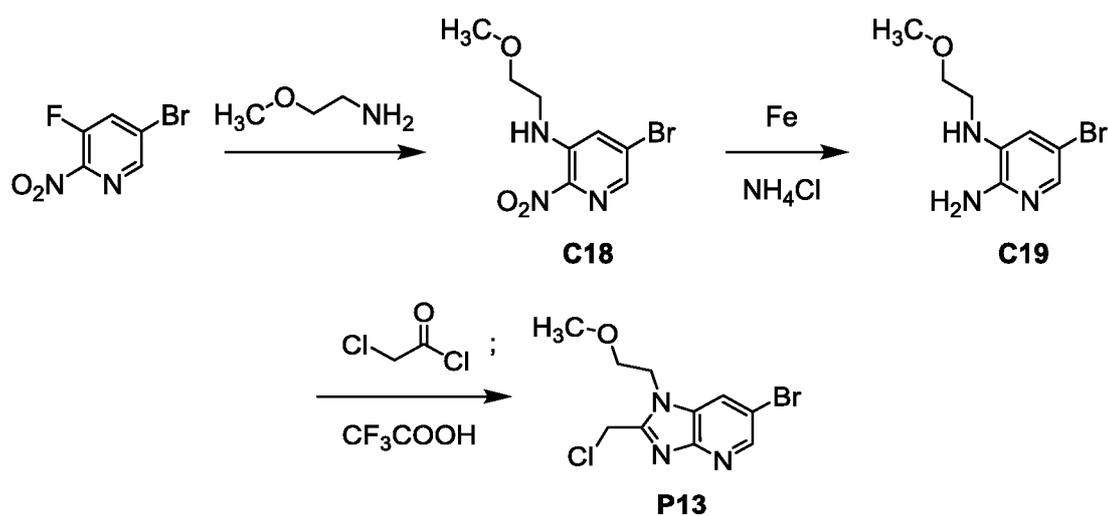
Стадия 2. Синтез метил-1-(2-метоксиэтил)-2-(пиперазин-1-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (P12)

В раствор C17 (2,30 г, 5,32 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли раствор

хлористого водорода в этилацетате (20 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, после чего ее концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл), доводили до pH 9-10 добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесью этилацетата и метанола (10:1, 15 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **P12** в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход: 1,68 г, 5,05 ммоль, 95%. ЖХ-МС  $m/z$  332,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8.13 (br s, 1H), 7.96 (br d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.72 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4.59 (t,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (t,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.87 (t,  $J = 4,8$  Гц, 4H), 2.50 (br m, 4H).

### Получение P13

6-Бром-2-(хлорметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]тиридин (**P13**)



*Стадия 1. Синтез 5-бром-N-(2-метоксиэтил)-2-нитропиридин-3-амина (C18)*

Раствор 5-бром-3-фтор-2-нитропиридина (400 мг, 1,81 ммоль) и 2-метоксиэтанамин (408 мг, 5,43 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов, после чего его разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением **C18** в виде желтого твердого вещества. Выход: 430 мг, 1,56 ммоль, 86%.

*Стадия 2. Синтез 5-бром-N<sup>3</sup>-(2-метоксиэтил)тиридин-2,3-диамина (C19)*

Раствор **C18** (430 мг, 1,56 ммоль), хлорида аммония (833 мг, 15,6 ммоль) и порошка железа (870 мг, 15,6 ммоль) в смеси метанола (10 мл) и воды (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 30 минут. Полученную суспензию вливали в воду (50 мл) и экстрагировали

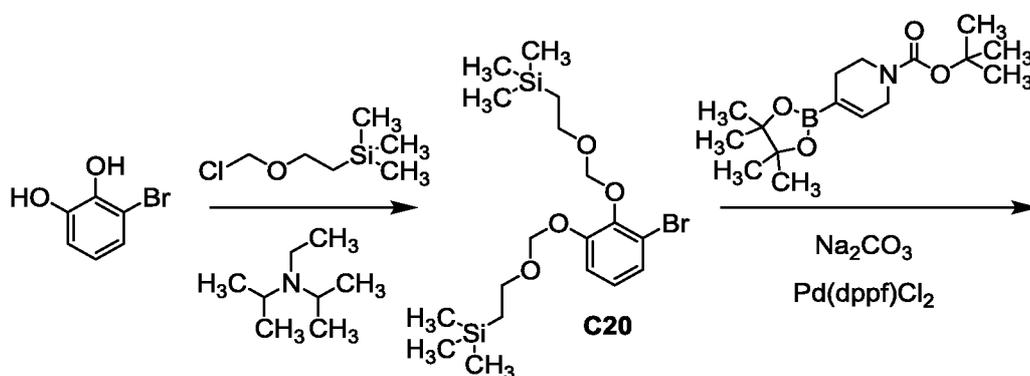
этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением **C19** в виде коричневого твердого вещества. Выход: 350 мг, 1,42 ммоль, 91%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.63 (d,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 6.88 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 4.33-4.19 (br s, 2H), 3.65 (dd,  $J = 5,6, 4,6$  Гц, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (br t,  $J = 5$  Гц, 2H).

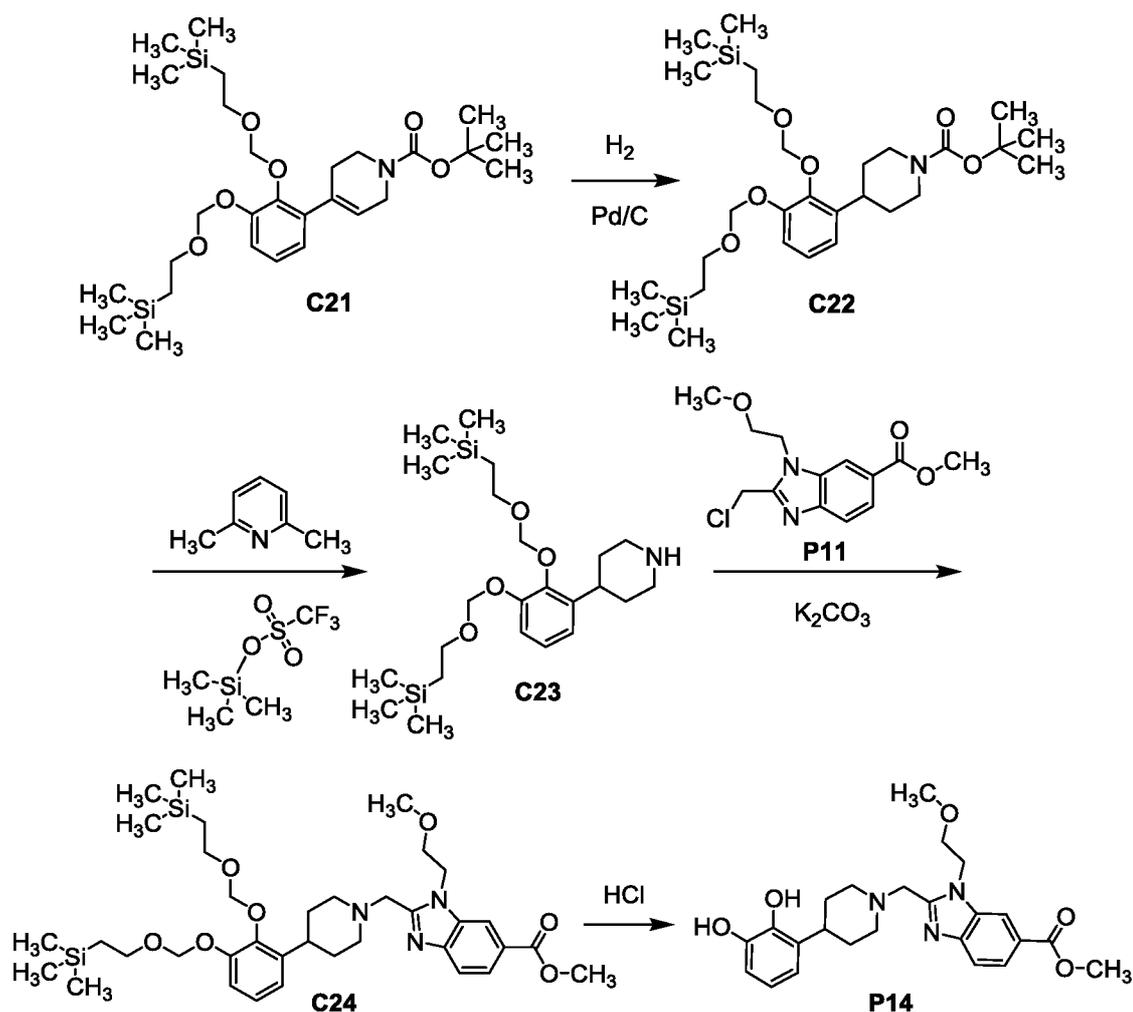
*Стадия 3. Синтез 6-бром-2-(хлорметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-*b*]тиридина (P13)*

Раствор **C19** (400 мг, 1,63 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) обрабатывали хлорацетилхлоридом (0,284 мл, 3,57 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХ-МС анализ не показал полное превращение **C19** в промежуточный амид. После удаления 1,4-диоксана в вакууме остаток растворяли в трифторуксусной кислоте (8 мл) и нагревали при 80°C в течение 18 часов, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло растворяли в этилацетате (50 мл) и нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 80% этилацетата в гептане) получили **P13** в виде твердого вещества. Выход: 176 мг, 0,578 ммоль, 35%. ЖХ-МС  $m/z$  306,1 (наблюдалась картина с пиками изотопов брома и хлора)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8.58 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.44 (t,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3.71 (t,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3.28 (s, 3H).

#### Получение P14

*Метил-2-{{4-(2,3-дигидроксифенил)типеридин-1-ил}метил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилат (P14)*





*Стадия 1. Синтез [(3-бромбензол-1,2-диил)бис(оксиметандиилоксиэтан-2,1-диил)]бис(триметилсилана) (C20)*

Эту реакцию проводили двумя партиями идентичного масштаба. *N,N*-Диизопропилэтиламин (37,8 мл, 217 ммоль) добавляли по каплям в раствор 3-бромбензол-1,2-диола (10,0 г, 52,9 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл). После перемешивания смеси в течение 10 минут при  $20^\circ C$  добавляли [2-(хлорметокси)этил](триметил)силан (19,2 мл, 108 ммоль) по каплям в течение 5 минут, и перемешивание продолжали в течение 16 часов при комнатной температуре ( $18^\circ C$ ). Снова добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (27,6 мл, 158 ммоль), затем по каплям добавляли [2-(хлорметокси)этил](триметил)силан (14,0 мл, 79,1 ммоль) при комнатной температуре ( $18^\circ C$ ). После еще 2,5 часов при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. В этот момент неочищенные продукты из двух партий объединяли и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 7% этилацетата в петролейном эфире) с получением **C20** в виде бесцветного масла. Согласно  $^1H$  ЯМР анализу это вещество было

не совсем чистым. Общий выход: 22,9 г, 50,9 ммоль, 48%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), **C20** пики только:  $\delta$  7.19 (dd,  $J = 8.1$ , 1,5 Гц, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.3$ , 1,4 Гц, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.2$ , 8,2 Гц, 1H), 5.26-5.19 (m, 4H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 2H), 1.00-0.91 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), 0.00 (s, 9H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-(2,3-бис{[2-(триметилсилил)этокси]метокси}фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (C21)*

Реакционный сосуд, содержащий суспензию **C20** (6,11 г, 13,6 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (5,04 г, 16,3 ммоль), водного раствора карбоната натрия (1 М; 40,8 мл, 40,8 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (497 мг, 0,679 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл), вакуумировали и заполняли азотом. Этот цикл вакуумирования повторяли дважды, и затем реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 8% метанола в дихлорметане) получили **C21** в виде желтого масла. Выход: 5,47 г, 9,91 ммоль, 73%.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.10 (br d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6.98 (dd,  $J = 7,9$ , 7,9 Гц, 1H), 6.81 (br d,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.83-3.74 (m, 4H), 3.59 (br s, 2H), 2.52 (br s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.01-0.89 (m, 4H), 0.01 (s, 9H), 0.01 (s, 9H).

*Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-(2,3-бис{[2-(триметилсилил)этокси]метокси}фенил)пиперидин-1-карбоксилата (C22)*

Раствор **C21** (12,5 г, 22,6 ммоль) в метаноле (300 мл) обрабатывали 10%-ным палладием на углеводе (2,94 г, 2,76 ммоль) и гидрировали в течение 16 часов при 40 фунт/кв.дюйм и 25°C. ЖХ-МС анализ в этой точке времени показал превращение в продукт: ЖХ-МС  $m/z$  576,0  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ . После фильтрования реакционной смеси и промывки осадка на фильтре метанолом (2 x 100 мл) объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением **C22** в виде бесцветного масла. Выход: 11,2 г, 20,1 ммоль, 89%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.05-6.97 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J = 6,9$ , 2,5 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.38-4.10 (br m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.22 (tt,  $J = 12,2$ , 3,5 Гц, 1H), 2.79 (br dd,  $J = 12,8$ , 12,8 Гц, 2H), 1.78 (br d,  $J = 13$  Гц, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.04-0.91 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), 0.00 (s, 9H).

*Стадия 4. Синтез 4-(2,3-бис{[2-(триметилсилил)этокси]метокси}фенил)-*

*типеридина (C23)*

В имеющий комнатную температуру (15°C) раствор **C22** (7,23 г, 13,0 ммоль) в дихлорметане (90 мл) добавляли 2,6-диметилпиридин (2,39 г, 22,3 ммоль), затем добавляли по каплям триметилсилилтрифторметансульфонат (3,80 г, 17,1 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов, после чего дополнительно добавляли 2,6-диметилпиридин (909 мг, 8,48 ммоль) и триметилсилилтрифторметансульфонат (1,45 г, 6,52 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре (15°C) в течение еще 5 часов ЖХ-МС анализ реакционной смеси показал присутствие продукта: ЖХ-МС  $m/z$  454,1  $[M+H]^+$ . Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток промывали последовательно водным раствором хлорида аммония (3 x 100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **C23** в виде коричневого масла (6,6 г). Это вещество напрямую переносили на следующую стадию.

*Стадия 5. Синтез метил-2-{{4-(2,3-бис{{2-(триметилсилил)этокси}метокси}-фенил)типеридин-1-ил}метил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (C24)*

В раствор **C23** (с предыдущей стадии; 6,6 г,  $\leq 13$  ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли **P11** (3,08 г, 10,9 ммоль), затем добавляли карбонат калия (10,1 г, 73,1 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (15°C) в течение 16 часов. ЖХ-МС анализ в этот момент времени показал присутствие продукта: ЖХ-МС  $m/z$  700,2  $[M+H]^+$ . Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент: от 34% до 56% этилацетата в петролейном эфире) получили **C24** в виде желтого масла. Выход: 5,4 г, 7,7 ммоль, 59% за 2 стадии.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8.16-8.12 (m, 1H), 7.96 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Гц, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.86 (dd,  $J = 6.7, 2.6$  Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.63 (t,  $J = 5.5$  Гц, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.99 (br d,  $J = 11.2$  Гц, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.81 (br d, половина АВ квартета,  $J = 12.6$  Гц, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.04-0.91 (m, 4H), 0.05 (s, 9H), -0.01 (s, 9H).

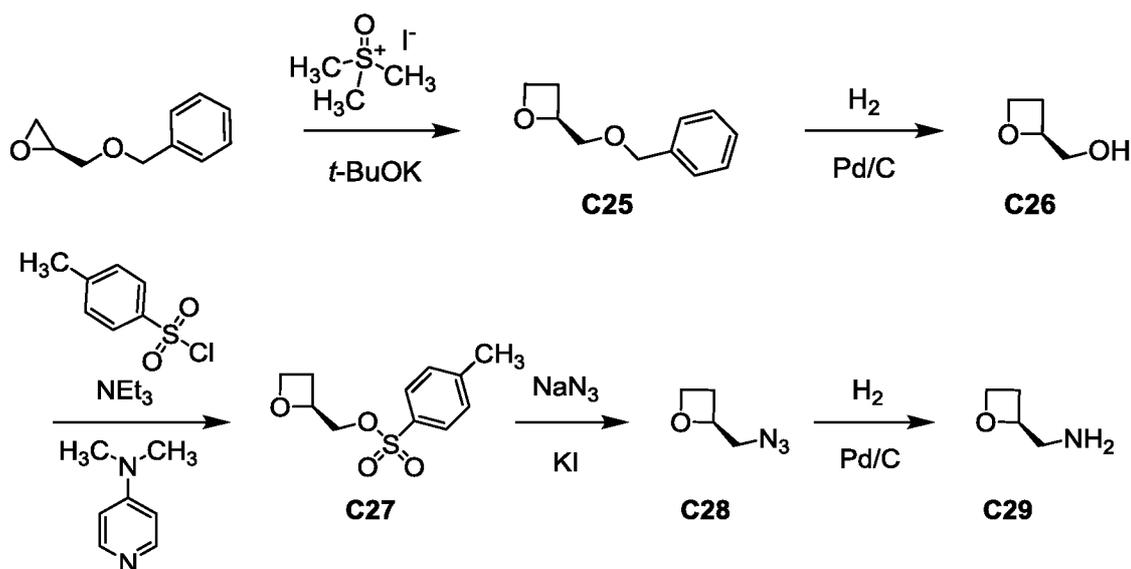
*Стадия 6. Синтез метил-2-{{4-(2,3-дигидроксифенил)типеридин-1-ил}метил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (P14)*

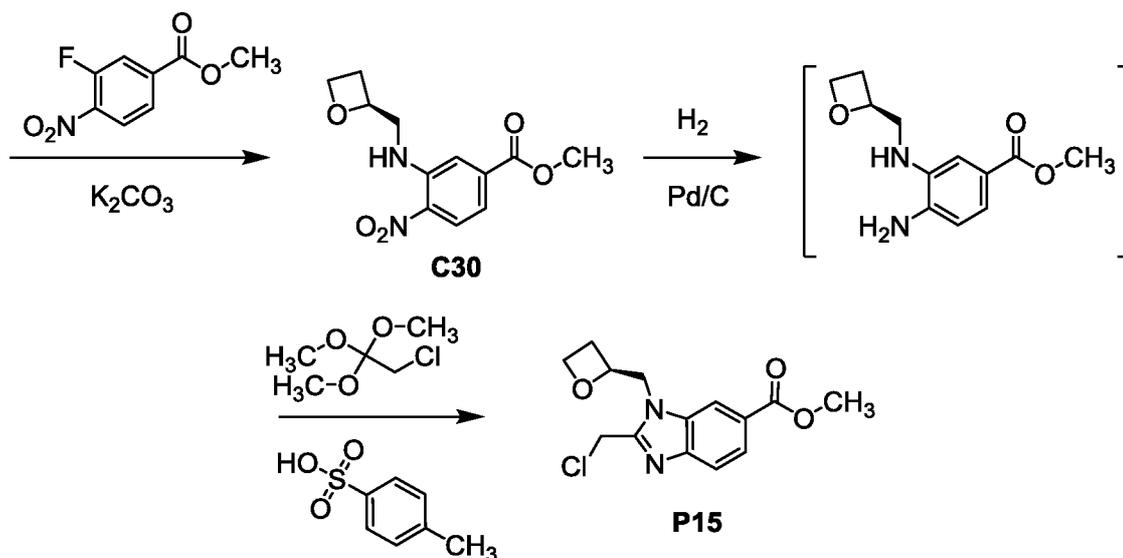
Раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М; 96 мл, 384 ммоль) добавляли в имеющий комнатную температуру (18°C) раствор **C24** (6,40 г, 9,14 ммоль) в 1,4-диоксане

(120 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (18°C) в течение 16 часов, объединяли с продуктом аналогичной реакции, проведенной с использованием **C24** (1,00 г, 1,43 ммоль), и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали смесью дихлорметана и метанола (20:1, 150 мл) и перемешивали при комнатной температуре (18°C) в течение 1 часа, после чего твердое вещество (4,85 г) собирали фильтрованием. Это вещество обрабатывали водой (100 мл), и смесь доводили до pH 7-8 добавлением водного раствора бикарбоната натрия, перемешивали при комнатной температуре (18°C) в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (2 x 20 мл), затем смешивали с метанолом (100 мл) и концентрировали в вакууме. Полученное вещество обрабатывали петролейным эфиром (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре (18°C) в течение 30 минут. После фильтрования осадок на фильтре смешивали с толуолом (30 мл) и концентрировали в вакууме с получением **P14** в виде серого твердого вещества. Общий выход: 2,92 г, 6,64 ммоль, 63%. ЖХ-МС  $m/z$  440,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8,5, 1,6$  Гц, 1H), 7.66 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 6.64-6.51 (m, 3H), 4.63 (t,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.75 (t,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.97-2.78 (m, 3H), 2.18 (br dd,  $J = 11, 11$  Гц, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H).

### Получение P15

Метил-2-(хлорметил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат (**P15**)





Всю эту последовательность реакций проводили в большом масштабе. Как правило, перед проведением реакций, а также добавлением реагентов реакторы вакуумировали до от -0,08 до -0,05 МПа и затем заполняли азотом до нормального давления. Этот процесс обычно повторяли 3 раза, и затем оценивали содержание кислорода, чтобы убедиться, что оно составляет  $\leq 1,0\%$ . Для процессов экстракции и промывки органических слоев смеси обычно перемешивали в течение 15-60 минут и затем оставляли отстаиваться в течение 15-60 минут, после чего слои разделяли.

*Стадия 1. Синтез (2S)-2-[(бензилокси)метил]оксетана (C25)*

Эту реакцию проводили тремя партиями приблизительно одинакового масштаба. В эмалированный реактор на 2000 л загружали 2-метилпропан-2-ол (774,7 кг). Добавляли *трет*-бутоксид калия (157,3 кг, 1402 моль) через воронку для загрузки твердых веществ, и смесь перемешивали в течение 30 минут. Йодид триметилсульфония (308,2 кг, 1400 моль) затем добавляли таким же образом, и реакционную смесь нагревали при 55°C-65°C в течение 2-3 часов, после чего добавляли (2S)-2-[(бензилокси)метил]оксиран (92,1 кг, 561 моль) со скоростью от 5 до 20 кг в час. После выдерживания реакционной смеси при 55°C-65°C в течение 25 часов ее охлаждали до 25°C-35°C и фильтровали через диатомитовую землю (18,4 кг). Осадок на фильтре промывали *трет*-бутил-метиловым эфиром (3 x 340 кг), и объединенные фильтраты переносили в реактор на 5000 л, обрабатывали очищенной водой (921 кг) и перемешивали в течение 15-30 минут при 15°C-30°C. Органический слой затем промывали дважды раствором хлорида натрия (230,4 кг) в очищенной воде (920,5 кг) и концентрировали при пониженном давлении ( $\leq -0,08$  МПа) при  $\leq 45^\circ\text{C}$ . Добавляли *n*-гептан (187 кг), и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении

( $\leq -0,08$  МПа) при  $\leq 45^\circ\text{C}$ . Органическую фазу очищали хроматографией на силикагеле (280 кг) с хлоридом натрия (18,5 кг) вверху колонки. Неочищенное вещество загружали на колонку, используя *n*-гептан (513 кг), и затем элюировали смесью *n*-гептана (688,7 кг) и этилацетата (64,4 кг). Три партии объединяли с получением **C25** в виде светло-желтого масла с чистотой 85% (189,7 кг, 906 ммоль, 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), только пики **C25**:  $\delta$  7.40-7.32 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.98 (dddd,  $J = 8.1, 6.7, 4.9, 3.7$  Гц, 1H), 4.72-4.55 (m, 4H), 3.67 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 11.0, 4.9$  Гц, 1H), 3.62 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 11.0, 3.7$  Гц, 1H), 2.72-2.53 (m, 2H).

#### *Стадия 2. Синтез (2S)-оксетан-2-илметанола (C26)*

10%-ный палладий на углероде (30,7 кг) добавляли через загрузочную воронку в имеющий температуру  $10^\circ\text{C}$ - $30^\circ\text{C}$  раствор имеющего чистоту 85% **C25** (с предыдущей стадии; 185,3 кг, 884,8 моль) в тетрагидрофуране (1270 кг) в автоклавный реактор из нержавеющей стали вместимостью 3000 л. Загрузочную воронку промывали очищенной водой и тетрагидрофураном (143 кг), и промывочные жидкости добавляли в реакционную смесь. После продувки содержимого реактора азотом его аналогично продували водородом, увеличивая давление до 0,3-0,5 МПа и затем сбрасывали до 0,05 МПа. Эту продувку водородом повторяли 5 раз, после чего давление водорода увеличивали до 0,3-0,4 МПа. Реакционную смесь затем нагревали до  $35^\circ\text{C}$ - $45^\circ\text{C}$ . Через 13 часов, на протяжении которых поддерживали давление водорода 0,3-0,5 МПа, смесь вентилировали до 0,05 МПа и продували пять раз азотом, увеличивая давление до 0,15-0,2 МПа и затем сбрасывая до 0,05 МПа. После охлаждения смеси до  $10^\circ\text{C}$ - $25^\circ\text{C}$  ее фильтровали, и реактор промывали тетрагидрофураном (2 x 321 кг). Осадок на фильтре пропитывали дважды промывочной жидкостью и затем фильтровали. Концентрирование при пониженном давлении ( $\leq -0,06$  МПа) проводили при  $\leq 40^\circ\text{C}$  с получением **C26** (62,2 кг, 706 моль, 80%) в тетрагидрофуране (251 кг).

#### *Стадия 3. Синтез (2S)-оксетан-2-илметил-4-метилбензолсульфоната (C27)*

4-(Диметиламино)пиридин (17,5 кг, 143 моль) добавляли в имеющий температуру  $10^\circ\text{C}$ - $25^\circ\text{C}$  раствор **C26** (с предыдущей стадии; 62,2 кг, 706 моль) в тетрагидрофуране (251 кг) и триэтиламина (92,7 кг, 916 моль) в дихлорметане (1240 кг). Через 30 минут добавляли *para*-толуолсульфонилхлорид (174,8 кг, 916,9 моль) порциями через интервалы времени 20-40 минут, и реакционную смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$ - $25^\circ\text{C}$  в течение 16 часов и 20 минут. Добавляли очищенную воду (190 кг), и после перемешивания органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия (приготовленным

из 53,8 кг бикарбоната натрия и 622 кг очищенной воды) и затем промывали водным раствором хлорида аммония (приготовленным из 230 хлорида аммония и 624 кг очищенной воды). После финальной промывки очищенной водой (311 кг) органический слой фильтровали через стальной нутч-фильтр, в который предварительно был загружен силикагель (60,2 кг). Осадок на фильтре пропитывали дихлорметаном (311 кг) в течение 20 минут и затем фильтровали. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении ( $\leq -0,05$  МПа) и  $\leq 40^\circ\text{C}$ , пока не осталось 330-400 л. Затем добавляли тетрагидрофуран (311 кг) при  $15^\circ\text{C}$ - $30^\circ\text{C}$ , и смесь концентрировали таким же образом до конечного объема 330-400 л. Добавление тетрагидрофурана и концентрирование повторяли снова до объема 330-400 л с получением светло-желтого раствора **C27** (167,6 кг, 692 ммоль, 98%) в тетрагидрофуране (251,8 кг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), только пики **C27**:  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7.34 (d,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 4.91 (ddt,  $J = 8.0, 6.7, 3,9$  Гц, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.14 (d,  $J = 3,9$  Гц, 2H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

#### *Стадия 4. Синтез (2S)-2-(азидометил)оксетана (C28)*

*N,N*-Диметилформамид (473 кг), азид натрия (34,7 кг, 534 моль) и йодид калия (5,2 кг, 31 моль) объединяли в эмалированном реакторе на 3000 л при  $10^\circ\text{C}$ - $25^\circ\text{C}$ . После добавления **C27** (83,5 кг, 344,6 моль) в тетрагидрофуране (125,4 кг) реакционную смесь нагревали до  $55^\circ\text{C}$ - $65^\circ\text{C}$  в течение 17 часов и 40 минут, после чего ее охлаждали до  $25^\circ\text{C}$ - $35^\circ\text{C}$ , и азот барботировали из нижнего клапана в течение 15 минут. Затем добавляли *трет*-бутил-метилвый эфир (623 кг) и очищенную воду (840 кг), и полученный водный слой экстрагировали дважды *трет*-бутил-метилвым эфиром (312 кг и 294 кг). Объединенные органические слои промывали очищенной водой (2 x 419 кг), поддерживая температуру  $10^\circ\text{C}$ - $25^\circ\text{C}$ , с получением **C28** (31,2 кг, 276 моль, 80%) в растворе вышеуказанного органического слоя (1236,8 кг).

#### *Стадия 5. Синтез 1-[(2S)-оксетан-2-ил]метанамина (C29)*

10%-ный палладий на углероде (3,7 кг) добавляли через загрузочную воронку в имеющий температуру  $10^\circ\text{C}$ - $30^\circ\text{C}$  раствор **C28** [с предыдущей стадии; 1264 кг (31,1 кг **C28**, 275 моль)] в тетрагидрофуране (328 кг) в стальном автоклавном реакторе на 3000 л. Загрузочную воронку промывали тетрагидрофураном (32 кг), и промывочную жидкость добавляли в реакционную смесь. После продувки содержимого реактора азотом его аналогично продували водородом, увеличивая давление от 0,05 до 0,15 МПа и затем вентилируя до 0,03-0,04 МПа. Эту продувку водорода повторяли 5 раз, после чего

давление водорода увеличивали до 0,05-0,07 МПа. Реакционную температуру увеличивали до 25°C-33°C, и поддерживали давление водорода 0,05-0,15 МПа в течение 22 часов, заменяя водород каждые 3-5 часов. Смесь затем продували пять раз азотом, увеличивая давление до 0,15-0,2 МПа и затем вентилируя до 0,05 МПа. После фильтрования для промывки реактора использовали тетрагидрофуран (92 кг и 93 кг) и затем пропитки осадка на фильтре. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении ( $\leq -0,07$  МПа) и  $\leq 45^\circ\text{C}$  с получением **C29** (18,0 кг, 207 моль, 75%) в тетрагидрофуране (57,8 кг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ), только пики **C29**:  $\delta$  4.62 (ddt,  $J = 7.6, 6.6, 5.1$  Гц, 1H), 4.49 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 5.6$  Гц, 1H), 4.37 (dt,  $J = 9.1, 5.9$  Гц, 1H), 2.69 (d,  $J = 5.1$  Гц, 2H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.39 (m, 1H).

*Стадия 6. Синтез метил-4-нитро-3-{{(2S)-оксетан-2-илметил}амино}бензоата (C30)*

Карбонат калия (58,1 кг, 420 моль) добавляли в раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (54,8 кг, 275 моль) в тетрагидрофуране (148 кг) в эмалированном реакторе на 100 л, и эту смесь перемешивали в течение 10 минут. Добавляли раствор **C29** (29,3 кг, 336 моль) в тетрагидрофуране (212,9 кг), и реакционную смесь перемешивали при 20°C-30°C в течение 12 часов, после чего добавляли этилацетат (151 кг), и смесь фильтровали через силикагель (29 кг). Осадок на фильтре промывали этилацетатом (150 кг и 151 кг), и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении ( $\leq -0,08$  МПа) и  $\leq 45^\circ\text{C}$  до объема 222-281 л. После охлаждения смеси до 10°C-30°C добавлял *n*-гептан (189 кг), проводили перемешивание в течение 20 минут, и смесь концентрировали при пониженном давлении ( $\leq -0,08$  МПа) и  $\leq 45^\circ\text{C}$  до объема 222 л. Снова добавляли *n*-гептан (181 кг) в смесь при стандартной скорости 100-300 кг в час, и перемешивание продолжали в течение 20 минут. Образцы смеси анализировали до тех пор, пока остаточный тетрагидрофуран не составил  $\leq 5\%$ , и остаточный этилацетат не составил 10%-13%. Смесь нагревали до 40°C-45°C и перемешивали в течение 1 часа, после чего ее охлаждали до 15°C-25°C со скоростью 5°C-10°C в час и затем перемешивали при 15°C-25°C в течение 1 часа. После фильтрования с использованием стальной центрифуги получили осадок на фильтре, который промывали смесью этилацетата (5,0 кг) и *n*-гептана (34 кг) и затем перемешивали с тетрагидрофураном (724 кг) при 10°C-30°C в течение 15 минут. После фильтрования получили желтое твердое вещество, состоящее в основном из **C30** (57,3 кг, 210 моль, 76%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) 8.34 (t,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8.14 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7.63 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.9, 1,8$  Гц, 1H), 4.99 (dddd,  $J = 7.7, 6.7, 5.3, 4,1$  Гц,

1H), 4.55 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 5.8$  Гц, 1H), 4.43 (dt,  $J = 9.1, 6.0$  Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 2H), 2.67 (dddd,  $J = 11.1, 8.6, 7.7, 6.2$  Гц, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H).

*Стадия 7. Синтез метил-2-(хлорметил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (P15)*

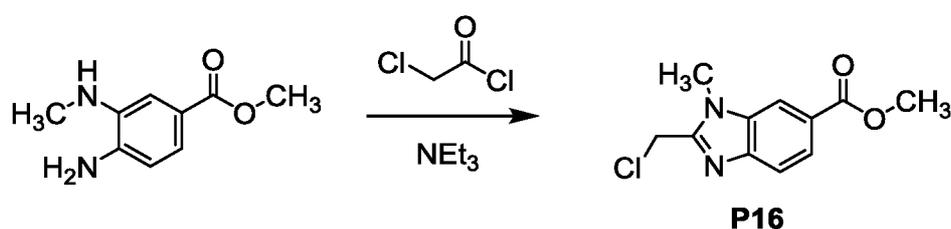
Раствор **С30** (с предыдущей стадии; 51,8 кг, 190 моль) в тетрагидрофуране (678 кг) в автоклавном реакторе на 3000 л обрабатывали 10%-ным палладием на углероде (5,2 кг) при 10°C-30°C. Загрузочную трубу промывали тетрагидрофураном (46 кг), и промывочную жидкость добавляли в реакционную смесь. После продувки содержимого реактора азотом его аналогично продували водородом, увеличивая давление до 0,1-0,2 МПа и затем сбрасывая до 0,02-0,05 МПа. Эту продувку водородом повторяли 5 раз, после чего давление водорода увеличивали до 0,1-0,25 МПа. Реакционную смесь перемешивали при 20°C-30°C и каждые 2-3 часа смесь продували азотом три раза и затем продували водородом пять раз; после каждой финальной замены водорода давление водорода увеличивали до 0,1-0,25 МПа. По истечении 11,25 часов реакционного времени реакционную смесь вентилировали до нормального давления и продували пять раз азотом, увеличивая давление до 0,15-0,2 МПа и затем сбрасывая до 0,05 МПа. Смесь затем фильтровали, и осадок на фильтре промывали дважды тетрагидрофураном (64 кг и 63 кг). Объединенные промывочную жидкость и фильтрат концентрировали при пониженном давлении ( $\leq -0,08$  МПа) и  $\leq 40^\circ\text{C}$  до объема 128-160 л. Добавляли тетрагидрофуран (169 кг), и смесь снова концентрировали до объема 128-160 л; этот процесс повторяли в сумме 4 раза с получением раствора промежуточного метил-4-амино-3-{[(2S)-оксетан-2-илметил]амино}бензоата.

В этот раствор добавляли тетрагидрофуран (150 кг), затем добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (35,1 кг, 227 моль) и моногидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (1,8 кг, 9,5 моль). После перемешивания реакционной смеси в течение 25 минут ее нагревали при 40°C-45°C в течение 5 часов, после чего ее концентрировали при пониженном давлении до объема 135-181 л. Добавляли 2-пропанол (142 кг), и смесь снова концентрировали до объема 135-181 л, после чего добавляли 2-пропанол (36,5 кг) и очищенную воду (90 кг), и перемешивание продолжали, пока не получили раствор. Этот раствор фильтровали с использованием встроенного жидкостного фильтра и затем обрабатывали очищенной водой (447 кг) при стандартной скорости 150-400 кг в час при 20°C-40°C. После охлаждения смеси до 20°C-30°C ее перемешивали в течение 2 часов, и твердое вещество собирали фильтрованием с использованием центрифуги. Осадок на

фильтре промывали раствором из 2-пропанола (20,5 кг) и очищенной воды (154 кг); после сушки получили **P15** в виде белого твердого вещества (32,1 кг, 109 моль, 57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8.14-8.11 (m, 1H), 8.01 (dd,  $J = 8.5$ , 1,1 Гц, 1H), 7.79 (br d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 5.26-5.18 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.53 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 15.7$ , 2,7 Гц, 1H), 4.34 (dt,  $J = 9.1$ , 6,0 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H).

### Получение P16

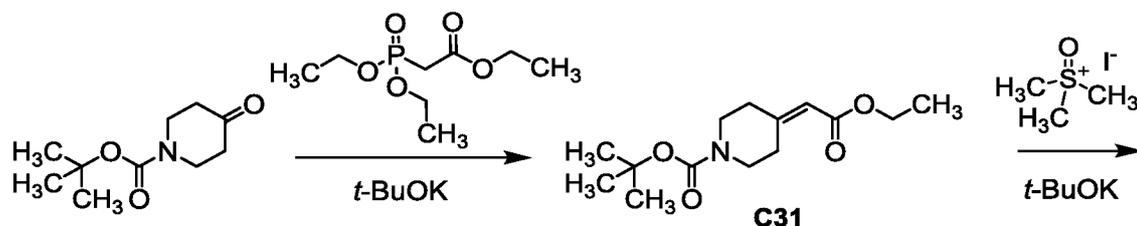
Метил-2-(хлорметил)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксилат (**P16**)

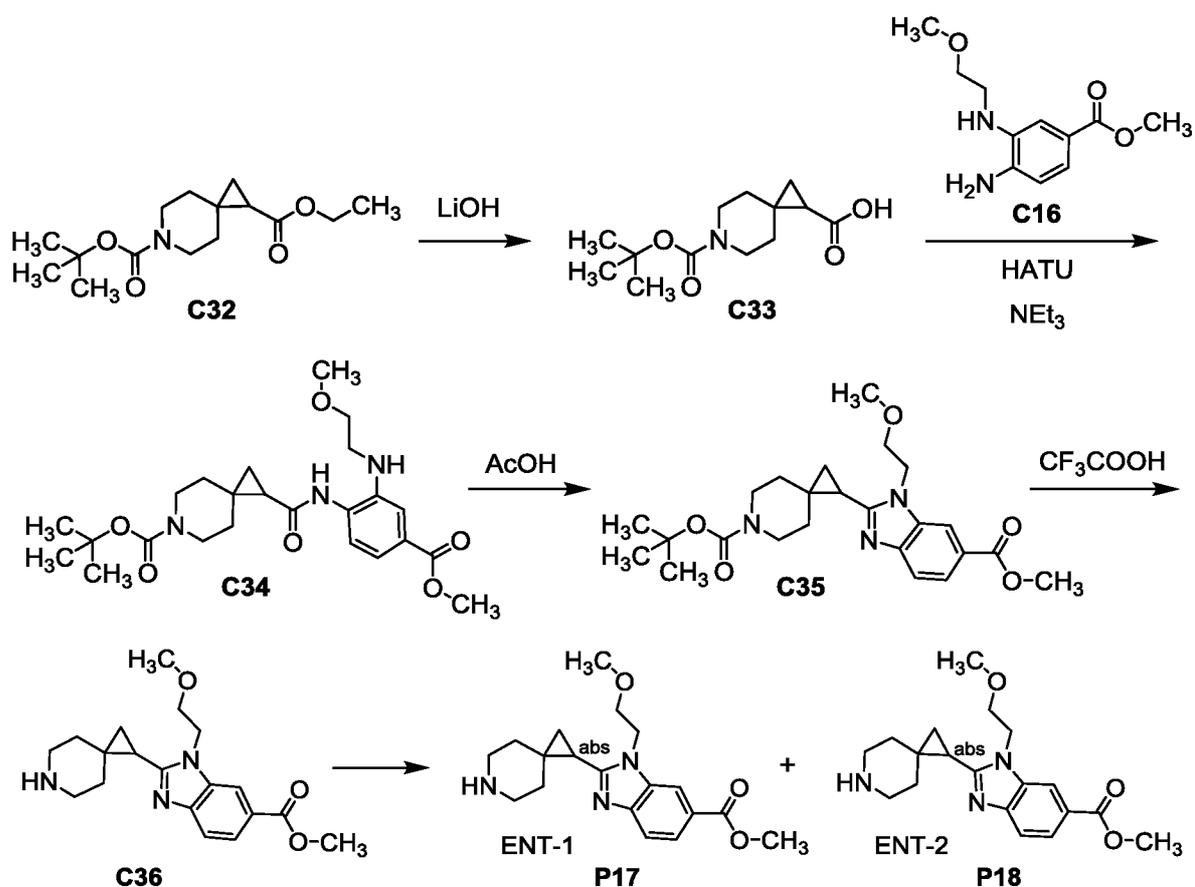


Метил-4-амино-3-(метиламино)бензоат (206 мг, 1,14 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (11,5 мл) и обрабатывали хлорацетилхлоридом (109 мкл, 1,37 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триэтиламин (0,8 мл, 7 ммоль) и гептан (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 40% этилацетата в гептане) с получением 120 мг **P16** (44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8.14 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); ЖХ-МС  $m/z$  239,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Получение P17 и P18

Метил-2-(6-азастиро[2.5]окт-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилат, ENT-1 (**P17**) и метил-2-(6-азастиро[2.5]окт-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилат, ENT-2 (**P18**)





*Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)пиперидин-1-карбоксилата (C31)*

Раствор трет-бутоксиды калия (65,9 г, 587 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли в имеющий температуру 0°C раствор этил-(диэтоксифосфорил)ацетата (132 г, 589 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл), и полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 1 часа, после чего ее охлаждали до -50°C. Добавляли раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (90,0 г, 452 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 л) по каплям при -50°C, и реакционную смесь затем оставляли медленно нагреваться до 20°C и затем перемешивали в течение 16 часов при 20°C. После добавления воды (1 л) смесь концентрировали в вакууме для удаления тетрагидрофурана. Водный остаток экстрагировали этилацетатом (2 x 800 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество промывали несколько раз петролейным эфиром (200 мл) с получением **C31** в виде белого твердого вещества. Выход: 95,0 г, 353 ммоль, 78%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5.71 (s, 1H), 4.16 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3.55-3.43 (m, 4H), 2.94 (br t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2.28 (br t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H).

*Стадия 2. Синтез 6-трет-бутил-1-этил-6-азастиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (С32)*

В раствор йодида триметилсульфония (140 г, 636 ммоль) в диметилсульфоксиде (800 мл) добавляли трет-бутоксид калия (71,2 г, 634 ммоль) одной порцией при 20°C. После перемешивания реакционной смеси при 20°C в течение 1,5 часов добавляли раствор С31 (95,0 г, 353 ммоль) в диметилсульфоксиде (800 мл) по каплям, и перемешивание продолжали при 20°C в течение 16 часов. Затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (2,0 л). Полученную смесь нейтрализовали добавлением хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3,0 л). Объединенные органические слои промывали последовательно водой (2 x 1,0 л) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2,0 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (элюент: 10:1 петролейный эфир/этилацетат) получили С32 в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР анализ показал, что присутствовало постороннее алифатическое вещество. Выход: 80 г, 280 ммоль, 79%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), только пики С32: δ 4.19-4.09 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 3H), 3.27 (ddd, *J* = 13.0, 7.0, 4,5 Гц, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.56 (dd, *J* = 8.0, 5,5 Гц, 1H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 1.47 (s, 9H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1.17 (dd, *J* = 5.0, 5,0 Гц, 1H), 0.93 (dd, *J* = 8.0, 4,5 Гц, 1H).

*Стадия 3. Синтез 6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азастиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (С33)*

В смесь С32 (80 г, 280 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и воде (500 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (37,4 г, 891 ммоль) одной порцией. Эту реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, после чего ее разбавляли водой (600 мл) и промывали этилацетатом (3 x 300 мл). Органические слои отбрасывали, и водный слой подкисляли до pH 3-4 добавлением 6 М соляной кислоты. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 600 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После растирания остатка с петролейным эфиром (300 мл) получили С33 в виде белого твердого вещества. Выход: 42,0 г, 164 ммоль, 59%. ЖХ-МС *m/z* 278,2 [M+Na<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.15-12.03 (br s, 1H), 3.43-3.25 (m, 3H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 3.23-3.12 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.52 (dd, *J* = 7.5, 5,5 Гц, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.39-1.28 (m, 2H), 0.96-0.88 (m, 2H).

*Стадия 4. Синтез трет-бутил-1-({4-(метоксикарбонил)-2-[(2-метоксиэтил)-*

*амино}фенил}карбамоил)-6-азастиро[2.5]октан-6-карбоксилата (С34)*

Раствор **С33** (570 мг, 2,23 ммоль), **С16** (500 мг, 2,23 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (НАТУ; 1,27 г, 3,34 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) перемешивали при 30°C в течение 30 минут, после чего добавляли триэтиламин (902 мг, 8,91 ммоль), и перемешивание продолжали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем вливали в воду (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (элюент: 1:1 петролейный эфир/этилацетат) получили **С34** в виде коричневого масла, которое напрямую переносили на следующую стадию.

*Стадия 5. Синтез метил-2-[6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азастиро[2.5]окт-1-ил]-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (С35)*

Раствор **С34** (с предыдущей стадии,  $\leq 2,23$  ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 часов, после чего его концентрировали в вакууме с получением **С35** в виде коричневого масла. Это вещество напрямую использовали на следующей стадии. ЖХ-МС  $m/z$  444,1 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 6. Синтез метил-2-(6-азастиро[2.5]окт-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (С36)*

Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли в раствор **С35** (с предыдущей стадии;  $\leq 2,23$  ммоль) в дихлорметане (10 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После удаления растворителей в вакууме остаток подщелачивали добавлением насыщенного водного раствора карбоната калия (40 мл) и экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (10:1, 3 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: 10:1:0,1 дихлорметан/метанол/концентрированный гидроксид аммония) с получением **С36** в виде желтого твердого вещества. Выход: 640 мг, 1,86 ммоль, 83% за три стадии. ЖХ-МС  $m/z$  344,1 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 7. Выделение метил-2-(6-азастиро[2.5]окт-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата ENT-1 (P17) и метил-2-(6-азастиро[2.5]окт-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата ENT-2 (P18)*

Разделение **С36** (630 мг, 1,83 ммоль) на составляющие его энантиомеры проводили, используя СФХ [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 мкм; подвижная фаза:

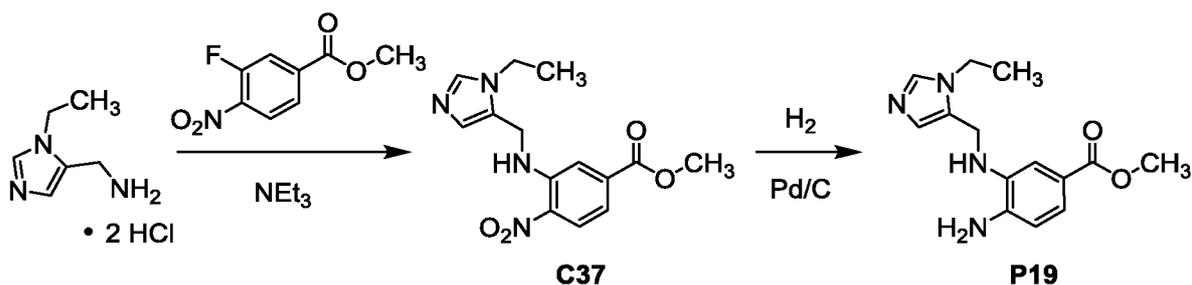
55:45 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым пик был обозначен как ENT-1 (**P17**), а элюировавшийся вторым энантиомер был обозначен как ENT-2 (**P18**); оба были выделены в виде бледно-желтого твердого вещества.

**P17** Выход: 300 мг, 0,874 ммоль, 48%. ЖХ-МС  $m/z$  344,1  $[M+H]^+$ . Время удерживания: 5,10 мин (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 5,5 мин, затем выдержка при 40% В в течение 3,0 мин; скорость потока: 2,5 мл в минуту).

**P18** Выход: 240 мг, 0,699 ммоль, 38%. ЖХ-МС  $m/z$  344,1  $[M+H]^+$ . Время удерживания: 7,35 мин (аналитические условия, идентичные условиям, использованным для **P17**).

### Получение P19

Метил-4-амино-3-{{(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил}амино}бензоат (**P19**)



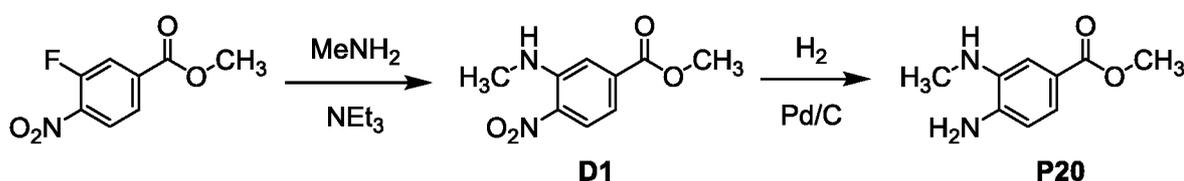
*Стадия 1. Синтез метил-3-{{(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил}амино}-4-нитробензоата (C37)*

Триэтиламин (3,65 мл, 26,2 ммоль) добавляли в раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (1,00 г, 5,02 ммоль) и 1-(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метанамина дигидрохлоридной соли (1,00 г, 5,05 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (12 мл) и метанола (8 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 40 часов, после чего ее концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 2% метанола в дихлорметане) с получением **C37** в виде оранжевого твердого вещества. Выход: 1,27 г, 4,17 ммоль, 83%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.68 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8,8, 1,7$  Гц, 1H), 7.11 (br s, 1H), 4.53 (d,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3.99 (q,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.47 (t,  $J = 7,3$  Гц, 3H).

*Стадия 2. Синтез метил-4-амино-3-{{(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил}-*

*амино}бензоата (P19)*

Смесь влажного палладия на углеводе (144 мг) и **C37** (412 мг, 1,35 ммоль) в метаноле (13 мл) перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 16 часов при 25°C. Реакционную смесь затем фильтровали через слой диатомитовой земли, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением **P19** в виде серого твердого вещества. Выход: 340 мг, 1,24 ммоль, 92%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7.66 (br s, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 6.97 (br s, 1H), 6.67 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H).

**Получение P20***Метил-4-амино-3-(метиламино)бензоат (P20)**Стадия 1. Синтез метил-3-(метиламино)-4-нитробензоата (D1)*

В раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (5,10 г, 25,6 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли метиламин (38,4 мл, 76,8 ммоль, 2 М в тетрагидрофуране) по каплям в течение 10 минут. Сразу после добавления бледно-желтый раствор превращался в насыщенный оранжевый, и его перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь затем разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл), и органический слой промывали последовательно водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,26 г метил-3-(метиламино)-4-нитробензоата (98%) в виде твердого вещества насыщенного оранжевого цвета. ЖХ-МС *m/z* 211,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.22 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Гц, 1H, предположительный; частично скрыт пиком растворителя), 3.95 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 5,1 Гц, 3H).

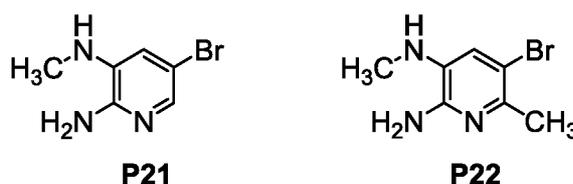
*Стадия 2. Синтез метил-4-амино-3-(метиламино)бензоата (P20)*

Раствор **D1** (5,26 г, 25,0 ммоль) в этаноле (150 мл) добавляли в сосуд Парра (Parr<sup>®</sup>) на 500 мл, в который предварительно был загружен 10%-ный палладий на углеводе (50% воды; 1 г). Смесь встряхивали в атмосфере водорода 50 фунт/кв.дюйм в течение 1 часа при комнатной температуре, после чего ее фильтровали, и осадок на фильтре промывали

этанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4,38 г **P20** (97%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС  $m/z$  181,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7.46 (dd,  $J = 8.0, 1.9$  Гц, 1H), 7.34 (d,  $J = 1.8$  Гц, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.21 (br s, 1H), 2.91 (s, 3H).

### Получение **P21** и **P22**

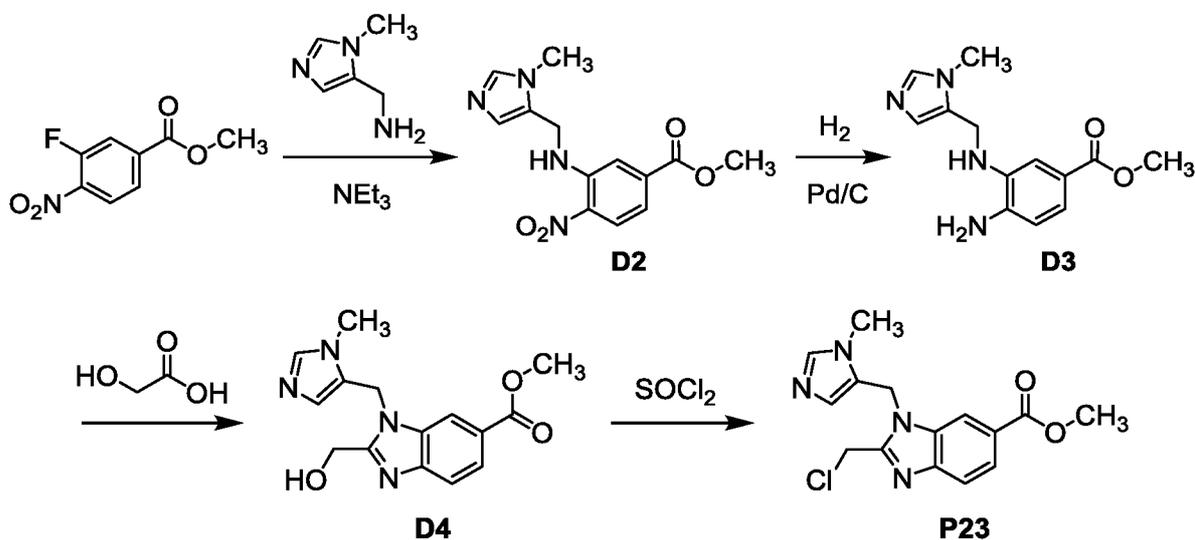
5-Бром- $N^3$ -метилтиридин-2,3-диамин (**P21**) и  
5-Бром- $N^3$ ,6-диметилтиридин-2,3-диамин (**P22**)



Промежуточное соединение **P21** было синтезировано по методике, описанной в литературе (Choi, J. Y. et al. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 852-870). Промежуточное соединение **P22** было синтезировано с использованием такого же способа.

### Получение **P23**

Метил-2-(хлорметил)-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат (**P23**)



Стадия 1. Синтез метил-3-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]амино}-4-нитробензоата (**D2**)

В бесцветный раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (1,0 г, 5,0 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (10 мл) медленно добавляли 1-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метанамин (670 мг, 6,0 ммоль) и триэтиламин (762 мг, 7,53 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов, после чего ее вливали в воду (30 мл) и

экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 20% метанола в дихлорметане). Полученное желтое твердое вещество растирали со смесью 30:1 петролейный эфир/этилацетат с получением **D2** (1,2 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС  $m/z$  290,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.70 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (dd,  $J = 8,9, 1,7$  Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.54 (d,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

*Стадия 2. Синтез метил-4-амино-3-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-амино}бензоата (D3)*

В суспензию **D2** (5,46 г, 18,8 ммоль) в метаноле (160 мл) добавляли влажный 10%-ный палладий на углероде (1 г). Эту смесь перемешивали в атмосфере водорода 1 атмосфера в течение 36 часов при 20°C. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали метанолом (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **D3** (4,8 г, 98%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС  $m/z$  260,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.18 (br d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.55 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.84 (t,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 4.23 (d,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

*Стадия 3. Синтез метил-2-(гидроксиметил)-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (D4)*

Смесь **D3** (780 мг, 3,00 ммоль) и 2-гидроксиуксусной кислоты (342 мг, 4,49 ммоль) в 1,3,5-триметилбензоле (8 мл) перемешивали при 140°C в течение 14 часов и при 25°C в течение 48 часов. Прозрачный желтый раствор декантировали с получением коричневого остатка, который растворяли в метаноле (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 20% метанола в дихлорметане) с получением **D4** (318 мг, 35%) в виде желтой пены. ЖХ-МС  $m/z$  300,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.13-8.11 (m, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7.71 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

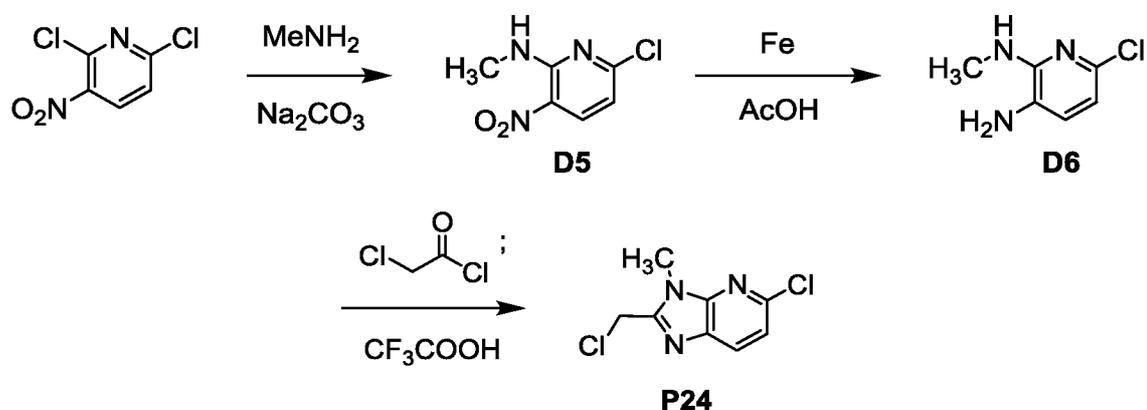
*Стадия 4. Синтез метил-2-(хлорметил)-1-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (P23)*

В суспензию **D4** (500 мг, 1,66 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли тионилхлорид (990 мг, 0,60 мл, 8,32 ммоль) по

каплям при комнатной температуре. Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный коричневый остаток растирали с дихлорметаном (10 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали дихлорметаном (5 мл) с получением **P23** (431 мг, 73%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС  $m/z$  318,9 $\blacklozenge$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (br d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.82 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

### Получение P24

#### 5-Хлор-2-(хлорметил)-3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин (P24)



#### Стадия 1. Синтез 6-хлор-N-метил-3-нитропиридин-2-амин (D5)

В суспензию 2,6-дихлор-3-нитропиридина (200 г, 1,04 моль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (132 г, 1,24 моль) в этаноле (1 л) добавляли раствор метиламина в тетрагидрофуране (2,0 М; 622 мл, 1,24 моль) по каплям при 0°C шприцем. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 6 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Это неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 5% этилацетата в петролейном эфире) с получением **D5** (158 г, 81%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.72 (br s, 1H), 8.41 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 6.76 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 3.00 (d,  $J = 4,8$  Гц, 3H).

#### Стадия 2. Синтез 6-хлор-N<sup>2</sup>-метилтиридин-2,3-диамина (D6)

В смесь **D5** (15,8 г, 84,2 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли порошок железа (15,4 г, 276 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (2 x 100). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, и неочищенное вещество очищали

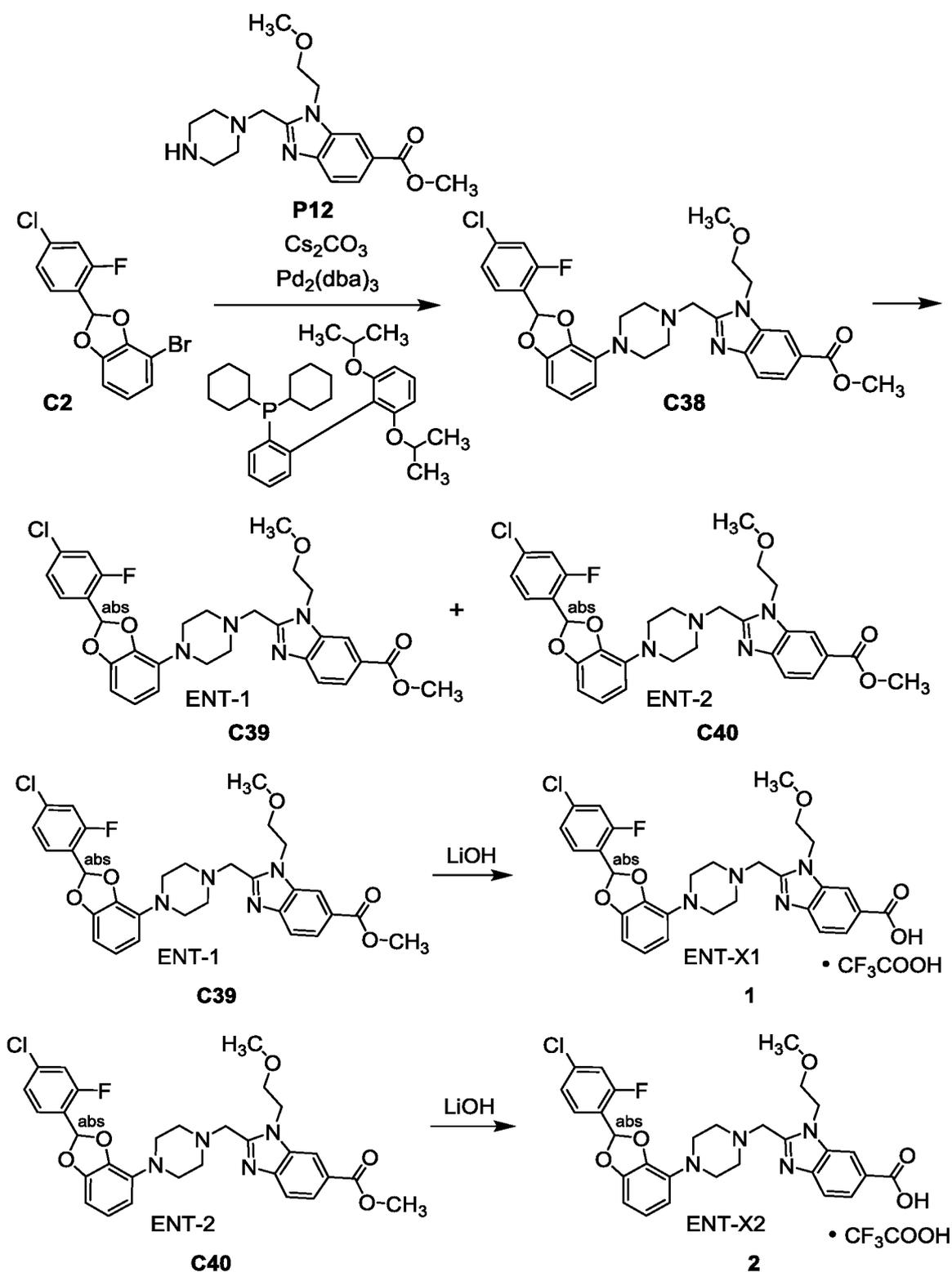
хроматографией на силикагеле (элюент: 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением **D6** (8,40 г, 63%-ный выход) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6.79 (d,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 6.49 (d,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 3.00 (s, 3H).

*Стадия 3. Синтез 5-хлор-2-(хлорметил)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]тиридина (P24)*

В раствор **D6** (50,0 г, 317 ммоль) в 1,4-диоксане (1,2 л) добавляли хлорацетилхлорид (55,5 мл, 698 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 50 минут. Ее затем концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое переносили в трифторуксусную кислоту (1,2 л) и перемешивали при 80°C в течение 60 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла, которое разбавляли этилацетатом (1 л) и нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Когда выделение диоксида углерода утихло, слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 10% до 25% этилацетата в петролейном эфире) с получением **P24** (61,0 г, 79%-ный выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС  $m/z$  215,7 (наблюдалась дихлоризотопная картина)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7.37 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

**Примеры 1 и 2**

*2-(\{4-[2-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]типеразин-1-ил\}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты ENT-X1 трифторацетатная соль (1) [из C39]; и 2-(\{4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]типеразин-1-ил\}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты ENT-X2 трифторацетатная соль (2) [из C40]*



Стадия 1. Синтез метил-2-( $\{4$ -[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперазин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-Н-бензимидазол-6-карбоксилата (**C38**)

Этот эксперимент проводили двумя партиями идентичного масштаба. Реакционный сосуд, содержащий смесь **C2** (500 мг, 1,52 ммоль), **P12** (530 мг, 1,59 ммоль),

[2',6'-бис(пропан-2-илокси)бифенил-2-ил](дициклогексил)фосфана (Ruphos; 142 мг, 0,304 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (139 мг, 0,152 ммоль) и карбоната цезия (1,48 г, 4,54 ммоль) в толуоле (15 мл) вакуумировали и заполняли азотом. Этот цикл вакуумирования повторяли дважды, после чего реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, объединяли со второй партией и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 60% этилацетата в петролейном эфире), затем препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: 1:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением **C38** в виде бледно-желтого твердого вещества. Общий выход: 600 мг, 1,03 ммоль, 34%. ЖХ-МС  $m/z$  581,0♦ [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Выделение метил-2-(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата ENT-1 (C39) и метил-2-(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата ENT-2 (C40)*

Разделение **C38** (780 мг, 1,34 ммоль) на составляющие его энантиомеры осуществляли, используя СФХ [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 мкм; подвижная фаза: 3:2 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым энантиомер, обозначенный как ENT-1 (**C39**), был получен в виде белого твердого вещества. Выход: 282 мг, 0,485 ммоль, 36%. ЖХ-МС  $m/z$  581,0♦ [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания 1,90 минут (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 50 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: 5% В в течение 0,20 мин, затем от 5% до 40% В за 1,4 мин, затем выдержка при 40% В в течение 1,05 мин; скорость потока: 4,0 мл в минуту).

Элюировавшийся вторым энантиомер, обозначенный как ENT-2 (**C40**), подвергали второй очистке, используя СФХ [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 мкм; подвижная фаза: 3:2 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Это дало **C40** в виде бледно-коричневого твердого вещества. Выход: 280 мг, 0,482 ммоль, 36%. ЖХ-МС  $m/z$  581,0♦ [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания 2,18 мин (аналитические условия, идентичные условиям, использованным для **C39**).

*Стадия 3. Синтез 2-(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперазин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты ENT-X1 трифторацетатной соли (1) [из C39]*

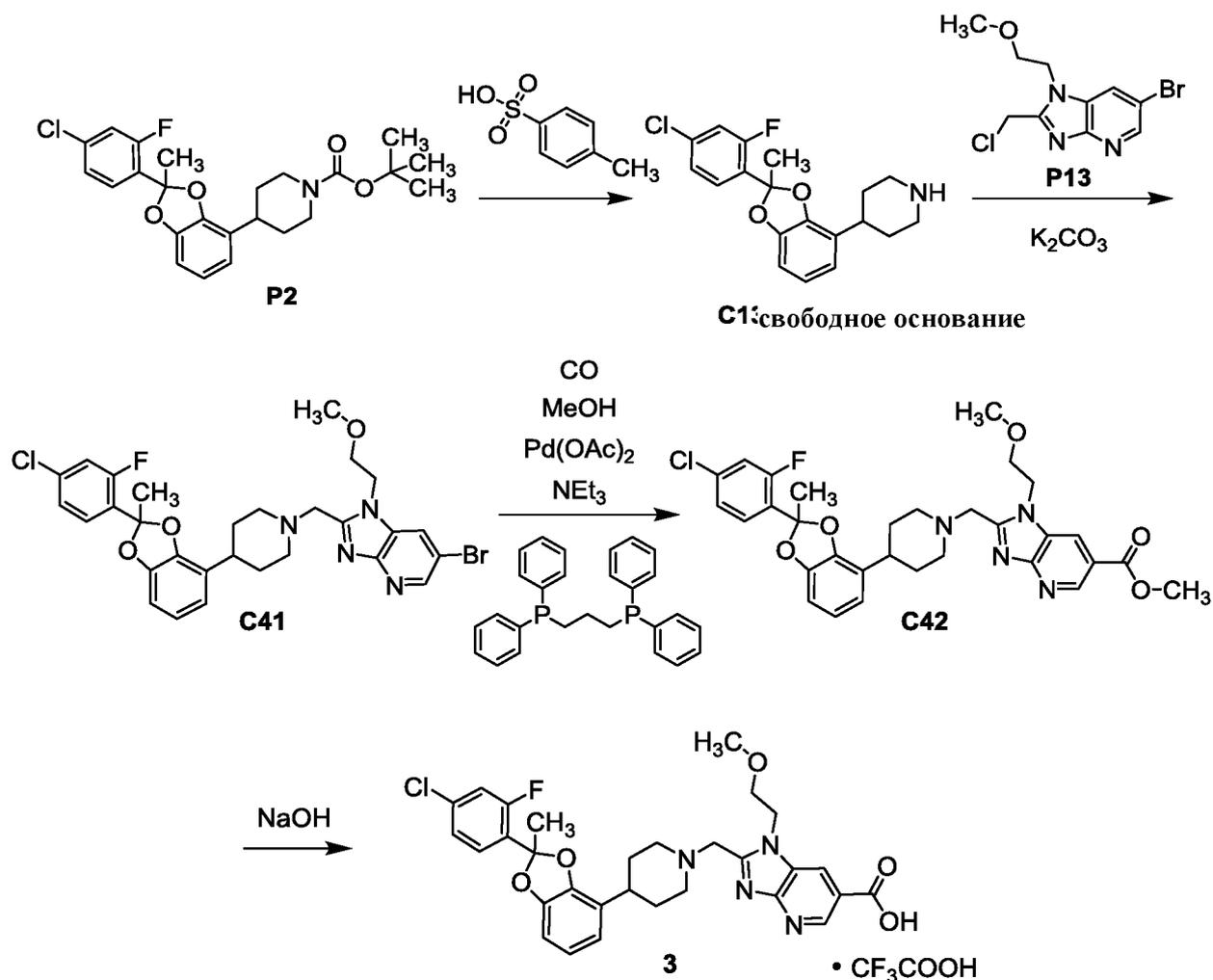
Водный раствор гидроксида лития (2 М; 0,30 мл, 0,60 ммоль) добавляли в раствор **C39** (70 мг, 0,12 ммоль) в смеси метанола (3 мл) и тетрагидрофурана (3 мл). После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение 16 часов снова добавляли водный раствор гидроксида лития (2 М; 0,30 мл, 0,60 ммоль), и перемешивание продолжали в течение еще 20 часов. Реакционную смесь затем доводили до pH 7 добавлением 1 М соляной кислоты и затем концентрировали в вакууме для удаления метанола и тетрагидрофурана. Остаток доводили до pH 5-6 добавлением трифторуксусной кислоты и затем очищали обращенно-фазовой ЖХВД (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30% до 60% В) с получением **1** в виде белого твердого вещества. Выход: 40,5 мг, 59,5 мкмоль, 50%. ЖХ-МС  $m/z$  567,0♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.37 (br s, 1H), 8.07 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Гц, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Гц, 1H), 7.34 (dd,  $J = 10.2, 2.0$  Гц, 1H), 7.30 (br dd,  $J = 8.3, 2.0$  Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.1, 8.1$  Гц, 1H), 6.63 (br d,  $J = 8$  Гц, 1H), 6.60 (br d,  $J = 8$  Гц, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65 (t,  $J = 4.8$  Гц, 2H), 3.75 (t,  $J = 4.8$  Гц, 2H), 3.59-3.42 (m, 8H), 3.29 (s, 3H).

*Стадия 4. Синтез 2-(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)]-1,3-бензодиоксол-4-ил]типеразин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты ENT-X2 трифторацетатной соли (2) [из C40]*

Водный раствор гидроксида лития (2 М; 0,30 мл, 0,60 ммоль) добавляли в раствор **C40** (69 мг, 0,12 ммоль) в смеси метанола (3 мл) и тетрагидрофурана (3 мл). После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение 16 часов снова добавляли водный раствор гидроксида лития (2 М; 0,30 мл, 0,60 ммоль), и перемешивание продолжали в течение еще 20 часов. Реакционную смесь доводили до pH 7 добавлением 1 М соляной кислоты и затем концентрировали в вакууме для удаления метанола и тетрагидрофурана. Остаток доводили до pH 5-6 добавлением трифторуксусной кислоты и затем очищали обращенно-фазовой ЖХВД (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30% до 60% В) с получением **2** в виде белого твердого вещества. Выход: 22,9 мг, 33,6 мкмоль, 28%. ЖХ-МС  $m/z$  567,0♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.40-8.35 (m, 1H), 8.07 (dd,  $J = 8.6, 1.5$  Гц, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Гц, 1H), 7.35 (dd,  $J = 10.2, 2.0$  Гц, 1H), 7.31 (br dd,  $J = 8, 2$  Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.3, 8.0$  Гц, 1H), 6.63 (br d,  $J = 8$  Гц, 1H), 6.60 (br d,  $J = 8$  Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.65 (t,  $J = 4.9$  Гц, 2H), 3.76 (t,  $J = 4.8$  Гц, 2H), 3.57-3.40 (m, 8H), 3.29 (s, 3H).

## Пример 3

2-(4-[2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]тиридин-6-карбоновой кислоты трифторацетатная соль (3)



Стадия 1. Синтез 4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина (C13, свободное основание)

В раствор **P2** (300 мг, 0,670 ммоль) в этилацетате (3,5 мл) добавляли моногидрат *пара*-толуолсульфоновой кислоты (318 мг, 1,67 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа, после чего ее подщелачивали добавлением насыщенного водного раствора карбоната калия (20 мл) и экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (10:1, 3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **C13**, **свободного основания**, в виде коричневого твердого вещества. Выход: 230 мг, 0,661 ммоль, 99%.

*Стадия 2. Синтез 6-бром-2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]тиридина (C41)*

Суспензию **C13**, **свободного основания** (130 мг, 0,374 ммоль), **P13** (130 мг, 0,427 ммоль) и карбоната калия (172 мг, 1,24 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем очищали препаративной тонкослойной хроматографией (элюент: этилацетат) с получением **C41** в виде коричневого масла. Выход: 114 мг, 0,185 ммоль, 49%. ЖХ-МС  $m/z$  617,1 (наблюдалась картина с пиками изотопов брома и хлора)  $[M+H]^+$ .

*Стадия 3. Синтез метил-2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]тиридин-6-карбоксилата (C42)*

Раствор **C41** (114 мг, 0,185 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (15,3 мг, 37,1 мкмоль), ацетата палладия(II) (8,3 мг, 37 мкмоль) и триэтиламина (187 мг, 1,85 ммоль) в смеси метанола (5 мл) и *N,N*-диметилформамида (1 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере монооксида углерода (50 фунт/кв.дюйм) в течение 16 часов. После разбавления реакционной смеси этилацетатом (50 мл) ее промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После очистки препаративной тонкослойной хроматографией (элюент: этилацетат) получили **C42** в виде бесцветного масла. Выход: 60,0 мг, 0,101 ммоль, 55%. ЖХ-МС  $m/z$  617,2 (наблюдалась картина с пиками изотопов хлора  $[M+Na]^+$ ).

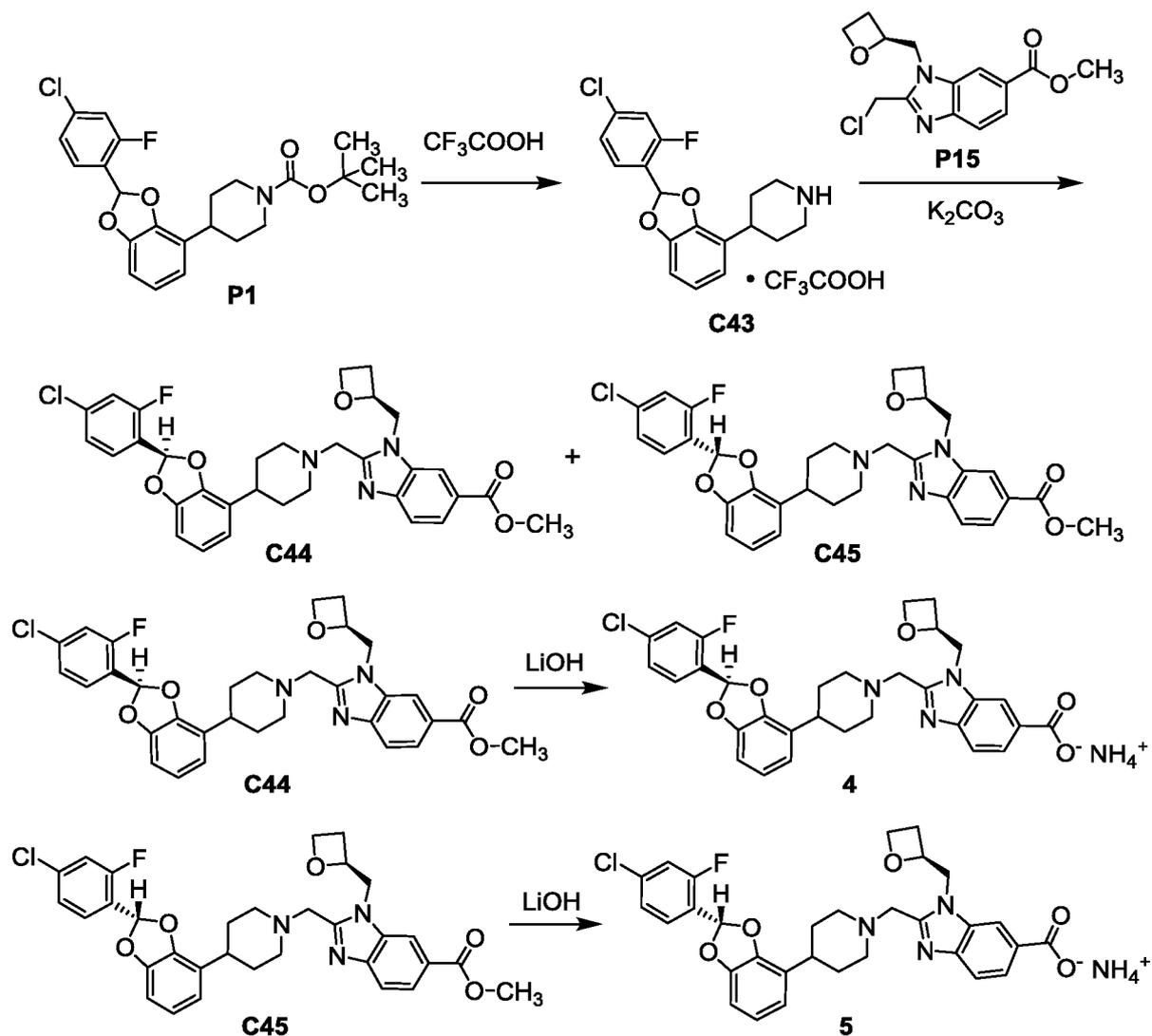
*Стадия 4. Синтез 2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]тиридин-6-карбоновой кислоты трифторацетатной соли (3)*

В раствор **C42** (60,0 мг, 0,101 ммоль) в метаноле (2,0 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (3 М; 1,0 мл, 3,0 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Ее затем доводили до pH 7 добавлением 1 М соляной кислоты и экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (10:1, 3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали, используя обращенно-фазовую ЖХВД (колонка: Boston Green ODS, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 10% до 95% В) с получением **3** в виде

белого твердого вещества. Выход: 29,6 мг, 42,6 мкмоль, 42%. ЖХ-МС  $m/z$  581,0♦  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9.13 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8.74 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8,3, 8,3$  Гц, 1H), 7.30 (dd,  $J = 10,9, 2,0$  Гц, 1H), 7.24 (ddd,  $J = 8,4, 2,0, 0,7$  Гц, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 4.98-4.89 (m, 2H, предположительный; большая часть скрыта пиком воды), 4.64 (t,  $J = 4,8$  Гц, 2H), 4.04-3.92 (br m, 2H), 3.75 (dd,  $J = 5,4, 4,2$  Гц, 2H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.06 (d,  $J = 1,0$  Гц, 3H).

### Примеры 4 и 5

2-({4-[(2R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат аммония (4) и 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат аммония (5)



Стадия 1. Синтез 4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина

*трифторацетатной соли (C43)*

В раствор **P1** (300 мг, 0,691 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,3 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при 29°C в течение 2 часов, после чего ее концентрировали в вакууме с получением **C43** в виде коричневого масла, которое напрямую использовали на следующей стадии.

*Стадия 2. Синтез метил-2-({4-[(2R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (**C44**) и метил-2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (**C45**)*

В раствор **C43** (с предыдущей стадии,  $\leq 0,691$  ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли **P15** (204 мг, 0,692 ммоль), затем добавляли карбонат калия (956 мг, 6,92 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 29°C в течение 16 часов, после чего ее фильтровали; фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной тонкослойной хроматографией (элюент: 2:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением смеси диастереомерных продуктов в виде желтой смолы (178 мг). Разделение на два продукта осуществляли методом СФХ [колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 мкм; подвижная фаза: 55:45 диоксид углерода/(метанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым диастереомер, полученный в виде желтого масла, был обозначен как **C44**. Выход: 44,3 мг, 74,8 мкмоль, 11% за 2 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  592,1♦ [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания 4,26 мин (колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 4,5 мин, затем выдержка при 40% В в течение 2,5 мин; скорость потока: 2,8 мл в минуту).

Элюировавшийся вторым диастереомер подвергали второй очистке методом СФХ [колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 мкм; подвижная фаза: 3:2 диоксид углерода/(метанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)] с получением элюировавшегося вторым диастереомера в виде бесцветного масла, которое обозначено как **C45**. Выход: 38 мг, 64 мкмоль, 9% за 2 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  592,1♦ [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания 4,41 мин (аналитические условия, идентичные условиям, использованным для **C44**).

Указанные абсолютные стереохимии по диоксолану присвоены посредством корреляции активности **5** с образцом **5**, **свободной кислоты**, синтезированной из

промежуточного соединения **C48**; абсолютная стереохимия этого промежуточного соединения была определена методом рентгеноструктурного анализа монокристалла (см. ниже) **C49**, гемисульфатной соли **C48**.

*Стадия 3. Синтез 2-({4-[(2R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата аммония (4)*

Водный раствор гидроксида лития (2 М; 0,80 мл, 1,6 ммоль) добавляли в раствор **C44** (44,3 мг, 74,8 мкмоль) в смеси метанола (1 мл) и тетрагидрофурана (1 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при 26°C в течение 3 часов. Ее затем доводили до pH 7 добавлением трифторуксусной кислоты, и полученную смесь концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой ЖХВД (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% гидроксида аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30% до 50% В) с получением **4** в виде белого твердого вещества. Выход: 26,6 мг, 44,7 мкмоль, 60%. ЖХ-МС  $m/z$  578,0♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.31 (d,  $J$  = 1,4 Гц, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 8.5, 1,6 Гц, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8,5 Гц, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 8.0, 8,0 Гц, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 10.1, 2,0 Гц, 1H), 7.29 (br dd,  $J$  = 8.3, 2,0 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.77 (br dd, компонент системы ABC,  $J$  = 7.9, 1,3 Гц, 1H), 6.73 (dd, компонент системы ABC,  $J$  = 7.5, 1,4 Гц, 1H), 5.29-5.18 (m, 1H), 4.9-4.78 (m, 1H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 4.68 (dd,  $J$  = 15.3, 2,7 Гц, 1H), 4.54 (td,  $J$  = 8.0, 5,9 Гц, 1H), 4.44 (dt,  $J$  = 9.2, 5,9 Гц, 1H), 4.02 (AB кватрет,  $J_{AB}$  = 13,9 Гц,  $\Delta\nu_{AB}$  = 49,0 Гц, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H).

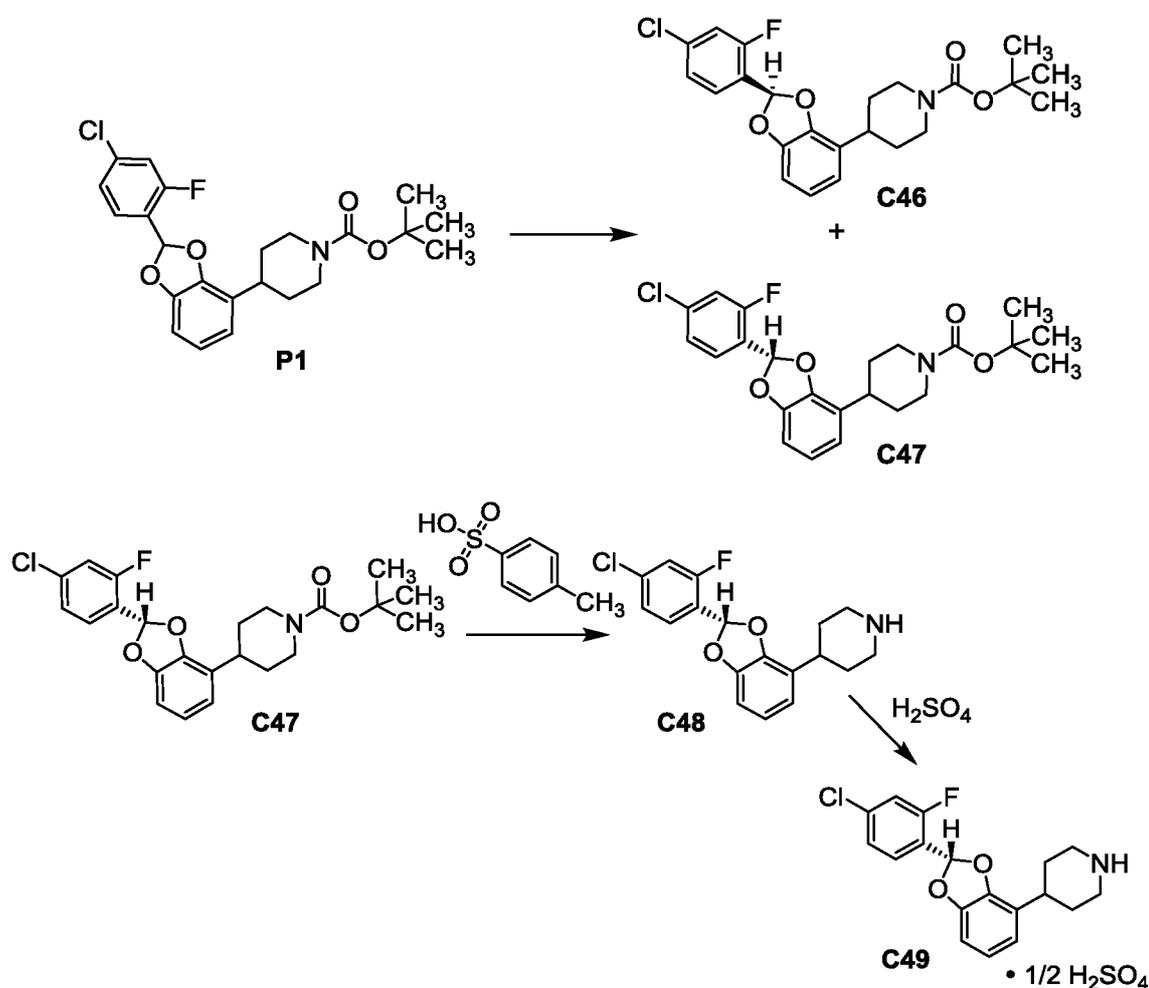
*Стадия 4. Синтез 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата аммония (5)*

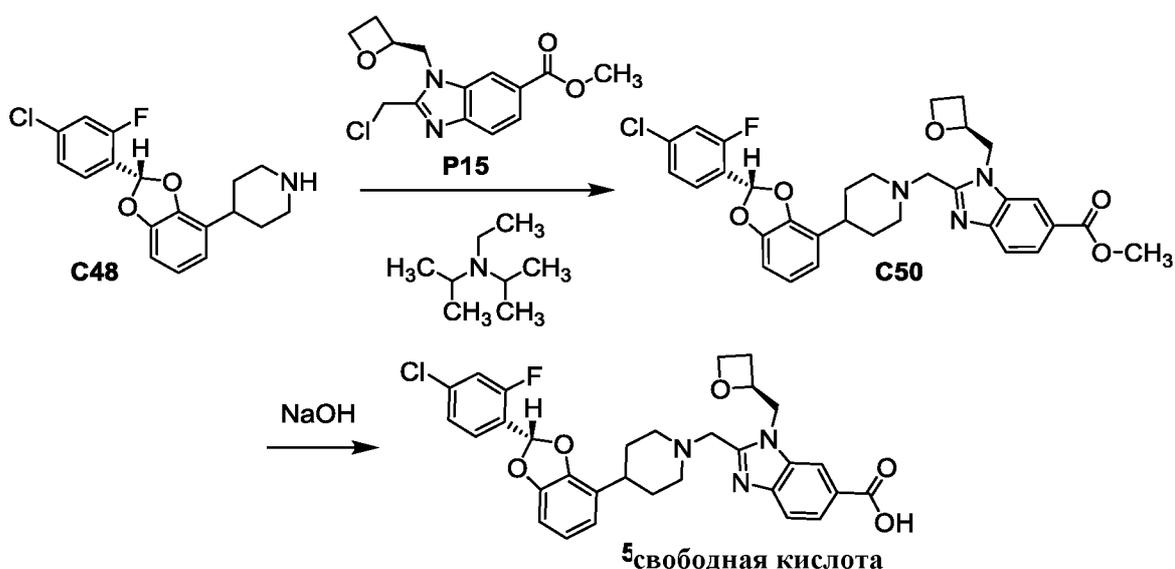
Водный раствор гидроксида лития (2 М; 0,80 мл, 1,6 ммоль) добавляли в раствор **C45** (38 мг, 64 мкмоль) в смеси метанола (1 мл) и тетрагидрофурана (1 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при 24°C в течение 2,5 часов. Ее затем доводили до pH 7 добавлением 1 М соляной кислоты, и полученную смесь концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой ЖХВД (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% гидроксида аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 29% до 49% В) с получением **5** в виде белого твердого вещества. Выход: 27,9 мг, 46,9 мкмоль, 73%. ЖХ-МС  $m/z$  577,9♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.32 (d,  $J$  = 1,4

Гц, 1H), 7.96 (dd,  $J = 8.5$ , 1,5 Гц, 1H), 7.66 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.0$ , 8,0 Гц, 1H), 7.34 (dd,  $J = 10.2$ , 2,0 Гц, 1H), 7.29 (br dd,  $J = 8.3$ , 2,0 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.77 (dd, компонент системы ABC,  $J = 8.0$ , 1,3 Гц, 1H), 6.73 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7.5$ , 1,4 Гц, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.9-4.79 (m, 1H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 4.68 (dd,  $J = 15.4$ , 2,7 Гц, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.44 (dt,  $J = 9.2$ , 5,9 Гц, 1H), 4.02 (AB кватрет,  $J_{AB} = 13,9$  Гц,  $\Delta\nu_{AB} = 44,6$  Гц, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.02-1.78 (m, 4H).

*Альтернативный синтез соединения Примера 5, свободной кислоты*

2-(4-[(2S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота (5, свободная кислота)





*Стадия 1. Выделение трет-бутил-4-[(2R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (C46) и трет-бутил 4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (C47)*

Разделение **P1** (10 г, 23 ммоль) на составляющие его энантиомеры проводили, используя обращенно-фазовую ЖХВД [колонка: Phenomenex Lux Amylose-1, 5 мкм; подвижная фаза: 9:1 диоксид углерода/(2-пропанол, содержащий 0,2% 1-аминопропан-2-ола)]. Элюировавшийся первым энантиомер был обозначен как **C46**, а элюировавшийся вторым энантиомер был обозначен как **C47**; оба были получены в виде бесцветного масла. Абсолютная стереохимия, указанная для **C46** и **C47**, была присвоена по результатам рентгеноструктурного анализа монокристалла **C49**, который был синтезирован из **C47** (см. ниже).

**C46** Выход: 4,47 г, 10,3 ммоль, 45%. Время удерживания: 3,98 мин [колонка: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: 2-пропанол, содержащий 0,2% 1-аминопропан-2-ола; градиент: 5% В в течение 1,00 мин, затем от 5% до 60% В за 8,00 мин; скорость потока: 3,0 мл в минуту; обратное давление: 120 бар].

**C47** Выход: 4,49 г, 10,3 ммоль, 45%. Время удерживания: 4,32 мин (аналитические условия СФХ, идентичные условиям, использованным для **C46**).

*Стадия 2. Синтез 4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина (C48)*

Моногидрат *пара*-толуолсульфоновой кислоты (566 мг, 2,98 ммоль) добавляли в раствор **C47** (1,12 г, 2,58 ммоль) в этилацетате (26 мл). После нагревания реакционной

смеси при 45°C в течение 16 часов ее концентрировали в вакууме, растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водные слои экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **C48** в виде вспененного белого твердого вещества (947 мг), ЖХ-МС  $m/z$  334,0♦ [M+H]<sup>+</sup>. Порцию этого вещества, которое все еще содержало некоторое количество *пара-толуол*сульфоновой кислоты, использовали в синтезе **C50** ниже.

Вторую порцию вспененного белого твердого вещества (440 мг) растворяли в этилацетате (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 15 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **C48** (350 мг) в виде бесцветного масла, которое больше не содержало *пара-толуол*сульфоновую кислоту. Скорректированный выход: 350 мг, 1,05 ммоль, 88%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.53 (dd,  $J = 8.4, 7.8$  Гц, 1H), 7.22-7.13 (m, 3H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 3H), 1.90-1.68 (m, 4H).

*Стадия 3. Синтез 4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина гемисульфатной соли (C49)*

Готовили 0,1 М раствор **C48** (бесцветное масло со стадии, описанной выше) в этилацетате и подвергали солевому экранированию. Здесь описано только образование сульфатной соли. Смесь серной кислоты (25 мкмоль) и раствора субстрата (0,1 М, 250 мкл, 25 мкмоль) нагревали до 45°C в течение 1 часа, оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Полученную суспензию обрабатывали метанолом (приблизительно 150 мкл) до образования раствора. Этот раствор оставляли медленно выпариваться в течение ночи до тех пор, пока не осталось приблизительно 50 мкл растворителя. Один из полученных кристаллов анализировали методом рентгеноструктурного анализа монокристалла, установив абсолютную стереохимию, как она показана.

*Рентгеноструктурный анализ монокристалла C49*

*Рентгеноструктурный анализ монокристалла*

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Venture при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега и фи сканов.

Структуру раскрывали путем поэтапного использования пакета программного

обеспечения SHELX в пространственной группе триклинного класса  $P1$ . Структуру затем уточняли методом наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все атомы, не являющиеся атомами водорода, были установлены и уточнены с использованием параметров анизотропного замещения.

Атомы водорода, расположенные на азоте и кислороде, были установлены из разностной карты Фурье и уточнены с ограниченными расстояниями. Остальные атомы водорода были помещены в расчетные положения и оставлены на несущих их атомах. Конечное уточнение включало параметры изотропного замещения для всех атомов водорода.

Асимметрическая единица состоит из двух молекул протонированного **C48**, одной молекулы вдвойне депротонированной серной кислоты и одной молекулы воды полной занятости. Таким образом, структура представляет собой гемисульфатную соль и гемигидрат. Хлорфторфенильное кольцо является неупорядоченным и моделировано с занятостью 60/40, с кольцом, повернутым по двум положениям.

Анализ абсолютной структуры с использованием вероятностных методов (Hoof, 2008) осуществляли с использованием PLATON (Spek). Результаты показывают, что абсолютная структура была определена корректно; этим методом вычислено, что вероятность, что структура является точной, составляет 100%. Параметр Хофта (Hoof) представлен как 0,061 с esd (оценочное стандартное отклонение) 0,004, и параметр Парсона (Parson) представлен как 0,063 с esd 0,0050,07.

Конечный R-индекс составил 3,1%. Конечная разность Фурье не выявила отсутствующей или несоответствующей электронной плотности.

Соответствующая информация о кристалле, сборе данных и уточнении суммирована в Таблице E. Атомные координаты, длины связей, углы связей и параметры замещения перечислены в Таблицах F-H.

*Программное обеспечение и источники информации*

**SHELXTL**, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

**PLATON**, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

**MERCURY**, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453-457.

**OLEX2**, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

R. W. W. Hoof, L. H. Straver, and A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Таблица Е. Кристаллографические данные и уточнение структуры для **C49**

Эмпирическая формула	$C_{36}H_{38}Cl_2F_2N_2O_9S$
Молекулярная масса по формуле	783,64
Температура	296(2) К
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа	<i>P1</i>
Размеры элементарной ячейки	$a = 5,9095(2)$ Å $\alpha = 86,5910(10)^\circ$ $b = 6,1712(2)$ Å $\beta = 89,3680(10)^\circ$ $c = 25,6096(8)$ Å $\gamma = 75,7680(10)^\circ$
Объем	903,68(5) Å <sup>3</sup>
<i>Z</i>	1
Плотность (вычисленная)	1,440 мг/м <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	2,743 мм <sup>-1</sup>
<i>F</i> (000)	408
Размеры кристалла	0,380 x 0,120 x 0,080 мм <sup>3</sup>
Тета диапазон для сбора данных	от 3,458 до 72,096°
Диапазоны индексов	$-7 \leq h \leq 7$ , $-7 \leq k \leq 7$ , $-31 \leq l \leq 31$
Собранные отражения	24619
Независимые отражения	6399 [ $R_{int} = 0,0323$ ]]
Полнота до тета = 67,679°	96,6%
Коррекция поглощения	Эмпирическая
Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов по $F^2$
Данные/ограничения/параметры	6399/9/495
Критерий согласия по $F^2$	1,014
Конечные <i>R</i> индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,0305$ , $wR2 = 0,0805$
<i>R</i> индексы (все данные)	$R1 = 0,0310$ , $wR2 = 0,0810$
Параметр абсолютной структуры	0,058(4)
Коэффициент экстинкции	n/a (нет данных)
Наибольший дифф. пик и щель	0,167 и -0,184 е.Å <sup>-3</sup>

Таблица F. Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные параметры изотропного замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для **C49**. U (экв.) определен как одна треть следа ортогонализованного  $U^{ij}$  тензора.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	8968(1)	2512(1)	4774(1)	33(1)
Cl(1)	2534(3)	7001(5)	9863(1)	161(1)
F(1)	9192(9)	7761(7)	8721(2)	95(1)
C(1)	7533(7)	6719(7)	8821(1)	72(1)
C(2)	6041(9)	7355(8)	9230(2)	92(1)
C(3)	4428(8)	6206(10)	9350(2)	93(2)
C(4)	4276(8)	4392(9)	9082(2)	86(1)
C(5)	5801(7)	3784(7)	8678(1)	69(1)
C(6)	7444(6)	4930(5)	8533(1)	56(1)
Cl(1')	2534(3)	7001(5)	9863(1)	161(1)
F(1')	6045(13)	1811(12)	8450(3)	95(1)
C(1')	5801(7)	3784(7)	8678(1)	69(1)
C(2')	4276(8)	4392(9)	9082(2)	86(1)
C(3')	4428(8)	6206(10)	9350(2)	93(2)
C(4')	6041(9)	7355(8)	9230(2)	92(1)
C(5')	7533(7)	6719(7)	8821(1)	72(1)
C(6')	7444(6)	4930(5)	8533(1)	56(1)
Cl(2)	-2047(5)	12265(3)	154(1)	157(1)
F(2)	-2662(7)	5436(7)	1220(2)	92(1)
C(19)	-1591(6)	7059(7)	1154(1)	68(1)
C(20)	-2327(8)	8653(9)	752(2)	88(1)
C(21)	-1157(9)	10260(8)	665(2)	88(1)
C(22)	728(9)	10361(7)	964(2)	80(1)
C(23)	1431(6)	8731(6)	1364(1)	65(1)
C(24)	274(5)	7058(5)	1472(1)	54(1)
Cl(2')	-2047(5)	12265(3)	154(1)	157(1)
F(2')	3433(15)	8441(16)	1630(4)	92(1)
C(19')	1431(6)	8731(6)	1364(1)	65(1)
C(20')	728(9)	10361(7)	964(2)	80(1)

C(21')	-1157(9)	10260(8)	665(2)	88(1)
C(22')	-2327(8)	8653(9)	752(2)	88(1)
C(23')	-1591(6)	7059(7)	1154(1)	68(1)
C(24')	274(5)	7058(5)	1472(1)	54(1)
N(1)	4370(3)	2950(4)	5713(1)	41(1)
N(2)	4133(4)	8236(3)	4386(1)	42(1)
O(1)	10923(4)	2331(5)	8233(1)	77(1)
O(2)	7874(4)	3730(4)	7651(1)	64(1)
O(3)	1766(4)	6201(4)	2352(1)	64(1)
O(4)	2966(5)	3591(4)	1729(1)	75(1)
O(5)	9024(3)	2305(3)	4214(1)	50(1)
O(6)	7650(4)	989(3)	5024(1)	63(1)
O(7)	11358(3)	1934(4)	4982(1)	64(1)
O(8)	7789(3)	4827(3)	4909(1)	46(1)
O(1W)	10276(4)	6879(4)	5537(1)	54(1)
C(7)	9086(6)	4293(6)	8090(1)	63(1)
C(8)	9234(4)	1745(5)	7490(1)	44(1)
C(9)	11056(5)	930(6)	7834(1)	54(1)
C(10)	12654(5)	-1059(6)	7768(1)	62(1)
C(11)	12316(5)	-2213(6)	7338(1)	58(1)
C(12)	10459(4)	-1405(5)	6994(1)	47(1)
C(13)	8826(4)	623(4)	7066(1)	38(1)
C(14)	6762(4)	1637(4)	6711(1)	37(1)
C(15)	7243(4)	3516(4)	6343(1)	42(1)
C(16)	5126(4)	4639(4)	6009(1)	44(1)
C(17)	3883(5)	1105(5)	6056(1)	50(1)
C(18)	5997(4)	-38(4)	6386(1)	41(1)
C(25)	996(6)	5296(6)	1900(1)	60(1)
C(26)	3848(5)	4738(4)	2505(1)	45(1)
C(27)	4542(6)	3183(5)	2133(1)	52(1)
C(28)	6579(6)	1567(5)	2178(1)	56(1)
C(29)	7932(6)	1577(5)	2620(1)	56(1)
C(30)	7236(5)	3123(5)	2992(1)	51(1)

C(31)	5126(5)	4786(4)	2944(1)	42(1)
C(32)	4261(4)	6474(4)	3352(1)	39(1)
C(33)	6145(5)	7543(5)	3544(1)	51(1)
C(34)	5139(5)	9272(4)	3932(1)	50(1)
C(35)	2313(5)	7116(5)	4227(1)	49(1)
C(36)	3263(4)	5420(4)	3826(1)	42(1)

Таблица G. Длины связей [Å] и углы [°] для **C49**

S(1)-O(5)	1,4463(18)
S(1)-O(7)	1,4668(19)
S(1)-O(6)	1,475(2)
S(1)-O(8)	1,4863(18)
Cl(1)-C(3)	1,731(4)
F(1)-C(1)	1,314(6)
C(1)-C(6)	1,375(5)
C(1)-C(2)	1,374(6)
C(2)-C(3)	1,343(8)
C(2)-H(2)	0,9300
C(3)-C(4)	1,369(8)
C(4)-C(5)	1,373(6)
C(4)-H(4)	0,9300
C(5)-C(6)	1,370(5)
C(5)-H(5)	0,9300
C(6)-C(7)	1,493(5)
Cl(1')-C(3')	1,731(4)
F(1')-C(1')	1,357(8)
C(1')-C(6')	1,370(5)
C(1')-C(2')	1,373(6)
C(2')-C(3')	1,369(8)
C(2')-H(2')	0,9300
C(3')-C(4')	1,343(8)

C(4')-C(5')	1,374(6)
C(4')-H(4')	0,9300
C(5')-C(6')	1,375(5)
C(5')-H(5')	0,9300
C(6')-C(7)	1,493(5)
Cl(2)-C(21)	1,739(4)
F(2)-C(19)	1,312(5)
C(19)-C(24)	1,378(5)
C(19)-C(20)	1,378(6)
C(20)-C(21)	1,348(7)
C(20)-H(20)	0,9300
C(21)-C(22)	1,375(7)
C(22)-C(23)	1,384(6)
C(22)-H(22)	0,9300
C(23)-C(24)	1,385(5)
C(23)-H(23)	0,9300
C(24)-C(25)	1,485(5)
Cl(2')-C(21')	1,739(4)
F(2')-C(19')	1,340(9)
C(19')-C(20')	1,384(6)
C(19')-C(24')	1,385(5)
C(20')-C(21')	1,375(7)
C(20')-H(20')	0,9300
C(21')-C(22')	1,348(7)
C(22')-C(23')	1,378(6)
C(22')-H(22')	0,9300
C(23')-C(24')	1,378(5)
C(23')-H(23')	0,9300
C(24')-C(25)	1,485(5)
N(1)-C(17)	1,480(4)
N(1)-C(16)	1,480(3)
N(1)-H(1X)	0,95(2)
N(1)-H(1Y)	0,97(2)

N(2)-C(34)	1,483(4)
N(2)-C(35)	1,487(4)
N(2)-H(2X)	0,96(2)
N(2)-H(2Y)	0,99(2)
O(1)-C(9)	1,368(4)
O(1)-C(7)	1,445(4)
O(2)-C(8)	1,373(3)
O(2)-C(7)	1,443(3)
O(3)-C(26)	1,380(3)
O(3)-C(25)	1,440(3)
O(4)-C(27)	1,369(4)
O(4)-C(25)	1,447(4)
O(1W)-H(1WX)	0,93(2)
O(1W)-H(1WY)	0,94(2)
C(7)-H(7)	0,9800
C(8)-C(9)	1,374(4)
C(8)-C(13)	1,376(4)
C(9)-C(10)	1,370(5)
C(10)-C(11)	1,387(5)
C(10)-H(10)	0,9300
C(11)-C(12)	1,390(4)
C(11)-H(11)	0,9300
C(12)-C(13)	1,400(4)
C(12)-H(12)	0,9300
C(13)-C(14)	1,514(3)
C(14)-C(18)	1,518(3)
C(14)-C(15)	1,528(3)
C(14)-H(14)	0,9800
C(15)-C(16)	1,518(3)
C(15)-H(15A)	0,9700
C(15)-H(15B)	0,9700
C(16)-H(16A)	0,9700
C(16)-H(16B)	0,9700

C(17)-C(18)	1,513(4)
C(17)-H(17A)	0,9700
C(17)-H(17B)	0,9700
C(18)-H(18A)	0,9700
C(18)-H(18B)	0,9700
C(25)-H(25)	0,9800
C(26)-C(31)	1,367(4)
C(26)-C(27)	1,379(3)
C(27)-C(28)	1,363(4)
C(28)-C(29)	1,394(5)
C(28)-H(28)	0,9300
C(29)-C(30)	1,376(4)
C(29)-H(29)	0,9300
C(30)-C(31)	1,408(4)
C(30)-H(30)	0,9300
C(31)-C(32)	1,514(3)
C(32)-C(33)	1,527(4)
C(32)-C(36)	1,524(3)
C(32)-H(32)	0,9800
C(33)-C(34)	1,510(4)
C(33)-H(33A)	0,9700
C(33)-H(33B)	0,9700
C(34)-H(34A)	0,9700
C(34)-H(34B)	0,9700
C(35)-C(36)	1,515(3)
C(35)-H(35A)	0,9700
C(35)-H(35B)	0,9700
C(36)-H(36A)	0,9700
C(36)-H(36B)	0,9700
O(5)-S(1)-O(7)	109,68(13)
O(5)-S(1)-O(6)	109,65(13)
O(7)-S(1)-O(6)	109,45(15)
O(5)-S(1)-O(8)	111,22(11)

O(7)-S(1)-O(8)	109,11(11)
O(6)-S(1)-O(8)	107,69(11)
F(1)-C(1)-C(6)	118,6(4)
F(1)-C(1)-C(2)	119,1(4)
C(6)-C(1)-C(2)	122,1(4)
C(3)-C(2)-C(1)	118,9(4)
C(3)-C(2)-H(2)	120,5
C(1)-C(2)-H(2)	120,5
C(2)-C(3)-C(4)	121,6(4)
C(2)-C(3)-Cl(1)	119,3(4)
C(4)-C(3)-Cl(1)	119,1(5)
C(3)-C(4)-C(5)	118,2(5)
C(3)-C(4)-H(4)	120,9
C(5)-C(4)-H(4)	120,9
C(6)-C(5)-C(4)	122,4(4)
C(6)-C(5)-H(5)	118,8
C(4)-C(5)-H(5)	118,8
C(5)-C(6)-C(1)	116,7(3)
C(5)-C(6)-C(7)	122,7(3)
C(1)-C(6)-C(7)	120,6(3)
F(1')-C(1')-C(6')	114,7(4)
F(1')-C(1')-C(2')	122,1(5)
C(6')-C(1')-C(2')	122,4(4)
C(3')-C(2')-C(1')	118,2(5)
C(3')-C(2')-H(2')	120,9
C(1')-C(2')-H(2')	120,9
C(4')-C(3')-C(2')	121,6(4)
C(4')-C(3')-Cl(1')	119,3(4)
C(2')-C(3')-Cl(1')	119,1(5)
C(3')-C(4')-C(5')	118,9(4)
C(3')-C(4')-H(4')	120,5
C(5')-C(4')-H(4')	120,5
C(6')-C(5')-C(4')	122,1(4)

C(6')-C(5')-H(5')	118,9
C(4')-C(5')-H(5')	118,9
C(1')-C(6')-C(5')	116,7(3)
C(1')-C(6')-C(7)	122,7(3)
C(5')-C(6')-C(7)	120,6(3)
F(2)-C(19)-C(24)	119,3(4)
F(2)-C(19)-C(20)	118,1(4)
C(24)-C(19)-C(20)	122,5(4)
C(21)-C(20)-C(19)	118,4(4)
C(21)-C(20)-H(20)	120,8
C(19)-C(20)-H(20)	120,8
C(20)-C(21)-C(22)	122,4(4)
C(20)-C(21)-Cl(2)	118,9(4)
C(22)-C(21)-Cl(2)	118,7(4)
C(21)-C(22)-C(23)	117,8(4)
C(21)-C(22)-H(22)	121,1
C(23)-C(22)-H(22)	121,1
C(22)-C(23)-C(24)	122,0(4)
C(22)-C(23)-H(23)	119,0
C(24)-C(23)-H(23)	119,0
C(19)-C(24)-C(23)	116,8(3)
C(19)-C(24)-C(25)	120,3(3)
C(23)-C(24)-C(25)	122,9(3)
F(2')-C(19')-C(20')	123,5(5)
F(2')-C(19')-C(24')	113,9(5)
C(20')-C(19')-C(24')	122,0(4)
C(21')-C(20')-C(19')	117,8(4)
C(21')-C(20')-H(20')	121,1
C(19')-C(20')-H(20')	121,1
C(22')-C(21')-C(20')	122,4(4)
C(22')-C(21')-Cl(2')	118,9(4)
C(20')-C(21')-Cl(2')	118,7(4)
C(21')-C(22')-C(23')	118,4(4)

C(21')-C(22')-H(22')	120,8
C(23')-C(22')-H(22')	120,8
C(24')-C(23')-C(22')	122,5(4)
C(24')-C(23')-H(23')	118,7
C(22')-C(23')-H(23')	118,7
C(23')-C(24')-C(19')	116,8(3)
C(23')-C(24')-C(25)	120,3(3)
C(19')-C(24')-C(25)	122,9(3)
C(17)-N(1)-C(16)	112,6(2)
C(17)-N(1)-H(1X)	110,7(19)
C(16)-N(1)-H(1X)	108(2)
C(17)-N(1)-H(1Y)	108(2)
C(16)-N(1)-H(1Y)	112,4(19)
H(1X)-N(1)-H(1Y)	105(3)
C(34)-N(2)-C(35)	112,2(2)
C(34)-N(2)-H(2X)	109,7(19)
C(35)-N(2)-H(2X)	109,7(19)
C(34)-N(2)-H(2Y)	107,7(19)
C(35)-N(2)-H(2Y)	110,8(19)
H(2X)-N(2)-H(2Y)	107(3)
C(9)-O(1)-C(7)	106,0(2)
C(8)-O(2)-C(7)	105,9(2)
C(26)-O(3)-C(25)	105,9(2)
C(27)-O(4)-C(25)	105,7(2)
H(1WX)-O(1W)-H(1WY)	105(4)
O(2)-C(7)-O(1)	106,5(3)
O(2)-C(7)-C(6)	110,4(3)
O(1)-C(7)-C(6)	111,2(3)
O(2)-C(7)-C(6')	110,4(3)
O(1)-C(7)-C(6')	111,2(3)
O(2)-C(7)-H(7)	109,6
O(1)-C(7)-H(7)	109,6
C(6)-C(7)-H(7)	109,6

C(9)-C(8)-O(2)	110,0(2)
C(9)-C(8)-C(13)	123,4(2)
O(2)-C(8)-C(13)	126,6(2)
O(1)-C(9)-C(10)	128,1(3)
O(1)-C(9)-C(8)	110,1(3)
C(10)-C(9)-C(8)	121,7(3)
C(9)-C(10)-C(11)	116,3(3)
C(9)-C(10)-H(10)	121,8
C(11)-C(10)-H(10)	121,8
C(10)-C(11)-C(12)	122,0(3)
C(10)-C(11)-H(11)	119,0
C(12)-C(11)-H(11)	119,0
C(11)-C(12)-C(13)	121,3(3)
C(11)-C(12)-H(12)	119,4
C(13)-C(12)-H(12)	119,4
C(8)-C(13)-C(12)	115,3(2)
C(8)-C(13)-C(14)	119,8(2)
C(12)-C(13)-C(14)	124,9(2)
C(13)-C(14)-C(18)	114,2(2)
C(13)-C(14)-C(15)	111,38(19)
C(18)-C(14)-C(15)	108,70(19)
C(13)-C(14)-H(14)	107,4
C(18)-C(14)-H(14)	107,4
C(15)-C(14)-H(14)	107,4
C(16)-C(15)-C(14)	111,7(2)
C(16)-C(15)-H(15A)	109,3
C(14)-C(15)-H(15A)	109,3
C(16)-C(15)-H(15B)	109,3
C(14)-C(15)-H(15B)	109,3
H(15A)-C(15)-H(15B)	107,9
N(1)-C(16)-C(15)	109,9(2)
N(1)-C(16)-H(16A)	109,7
C(15)-C(16)-H(16A)	109,7

N(1)-C(16)-H(16B)	109,7
C(15)-C(16)-H(16B)	109,7
H(16A)-C(16)-H(16B)	108,2
N(1)-C(17)-C(18)	110,94(19)
N(1)-C(17)-H(17A)	109,5
C(18)-C(17)-H(17A)	109,5
N(1)-C(17)-H(17B)	109,5
C(18)-C(17)-H(17B)	109,5
H(17A)-C(17)-H(17B)	108,0
C(17)-C(18)-C(14)	110,6(2)
C(17)-C(18)-H(18A)	109,5
C(14)-C(18)-H(18A)	109,5
C(17)-C(18)-H(18B)	109,5
C(14)-C(18)-H(18B)	109,5
H(18A)-C(18)-H(18B)	108,1
O(3)-C(25)-O(4)	106,6(2)
O(3)-C(25)-C(24')	111,0(3)
O(4)-C(25)-C(24')	109,4(3)
O(3)-C(25)-C(24)	111,0(3)
O(4)-C(25)-C(24)	109,4(3)
O(3)-C(25)-H(25)	109,9
O(4)-C(25)-H(25)	109,9
C(24)-C(25)-H(25)	109,9
C(31)-C(26)-C(27)	123,2(3)
C(31)-C(26)-O(3)	127,3(2)
C(27)-C(26)-O(3)	109,5(2)
C(28)-C(27)-O(4)	127,7(2)
C(28)-C(27)-C(26)	121,9(3)
O(4)-C(27)-C(26)	110,3(2)
C(27)-C(28)-C(29)	116,3(2)
C(27)-C(28)-H(28)	121,9
C(29)-C(28)-H(28)	121,9
C(30)-C(29)-C(28)	121,8(3)

C(30)-C(29)-H(29)	119,1
C(28)-C(29)-H(29)	119,1
C(29)-C(30)-C(31)	121,7(3)
C(29)-C(30)-H(30)	119,2
C(31)-C(30)-H(30)	119,2
C(26)-C(31)-C(30)	115,1(2)
C(26)-C(31)-C(32)	121,5(2)
C(30)-C(31)-C(32)	123,4(2)
C(31)-C(32)-C(33)	113,3(2)
C(31)-C(32)-C(36)	111,48(19)
C(33)-C(32)-C(36)	108,02(19)
C(31)-C(32)-H(32)	107,9
C(33)-C(32)-H(32)	107,9
C(36)-C(32)-H(32)	107,9
C(34)-C(33)-C(32)	110,5(2)
C(34)-C(33)-H(33A)	109,6
C(32)-C(33)-H(33A)	109,6
C(34)-C(33)-H(33B)	109,6
C(32)-C(33)-H(33B)	109,6
H(33A)-C(33)-H(33B)	108,1
N(2)-C(34)-C(33)	110,6(2)
N(2)-C(34)-H(34A)	109,5
C(33)-C(34)-H(34A)	109,5
N(2)-C(34)-H(34B)	109,5
C(33)-C(34)-H(34B)	109,5
H(34A)-C(34)-H(34B)	108,1
N(2)-C(35)-C(36)	110,71(19)
N(2)-C(35)-H(35A)	109,5
C(36)-C(35)-H(35A)	109,5
N(2)-C(35)-H(35B)	109,5
C(36)-C(35)-H(35B)	109,5
H(35A)-C(35)-H(35B)	108,1
C(35)-C(36)-C(32)	111,9(2)

C(35)-C(36)-H(36A)	109,2
C(32)-C(36)-H(36A)	109,2
C(35)-C(36)-H(36B)	109,2
C(32)-C(36)-H(36B)	109,2
H(36A)-C(36)-H(36B)	107,9

Преобразования симметрии, использованные для создания эквивалентных атомов.

Таблица Н. Параметры анизотропного замещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для **C49**. Экспонента фактора анизотропного замещения принимает форму:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
S(1)	32(1)	32(1)	32(1)	-3(1)	-2(1)	-1(1)
Cl(1)	107(1)	258(2)	90(1)	-63(1)	19(1)	19(1)
F(1)	111(2)	91(2)	98(2)	-30(2)	6(2)	-46(2)
C(1)	81(2)	71(2)	60(2)	-20(2)	-16(2)	-6(2)
C(2)	100(3)	92(3)	74(3)	-42(2)	-16(2)	7(2)
C(3)	70(2)	134(4)	53(2)	-27(2)	-7(2)	19(3)
C(4)	71(2)	116(3)	67(2)	0(2)	-1(2)	-16(2)
C(5)	75(2)	70(2)	59(2)	-11(2)	-7(2)	-10(2)
C(6)	65(2)	54(2)	42(1)	-8(1)	-18(1)	-1(1)
Cl(1')	107(1)	258(2)	90(1)	-63(1)	19(1)	19(1)
F(1')	111(2)	91(2)	98(2)	-30(2)	6(2)	-46(2)
C(1')	75(2)	70(2)	59(2)	-11(2)	-7(2)	-10(2)
C(2')	71(2)	116(3)	67(2)	0(2)	-1(2)	-16(2)
C(3')	70(2)	134(4)	53(2)	-27(2)	-7(2)	19(3)
C(4')	100(3)	92(3)	74(3)	-42(2)	-16(2)	7(2)
C(5')	81(2)	71(2)	60(2)	-20(2)	-16(2)	-6(2)
C(6')	65(2)	54(2)	42(1)	-8(1)	-18(1)	-1(1)
Cl(2)	243(2)	110(1)	80(1)	12(1)	-39(1)	26(1)
F(2)	88(2)	106(2)	93(2)	-12(2)	-22(2)	-44(2)
C(19)	62(2)	77(2)	62(2)	-26(2)	-12(2)	-5(2)

C(20)	85(3)	98(3)	66(2)	-20(2)	-31(2)	10(2)
C(21)	117(3)	74(3)	51(2)	-11(2)	-10(2)	18(2)
C(22)	104(3)	70(2)	60(2)	-9(2)	8(2)	-8(2)
C(23)	58(2)	73(2)	60(2)	-13(2)	-3(1)	-6(2)
C(24)	50(2)	60(2)	47(2)	-23(1)	-4(1)	-2(1)
Cl(2')	243(2)	110(1)	80(1)	12(1)	-39(1)	26(1)
F(2')	88(2)	106(2)	93(2)	-12(2)	-22(2)	-44(2)
C(19')	58(2)	73(2)	60(2)	-13(2)	-3(1)	-6(2)
C(20')	104(3)	70(2)	60(2)	-9(2)	8(2)	-8(2)
C(21')	117(3)	74(3)	51(2)	-11(2)	-10(2)	18(2)
C(22')	85(3)	98(3)	66(2)	-20(2)	-31(2)	10(2)
C(23')	62(2)	77(2)	62(2)	-26(2)	-12(2)	-5(2)
C(24')	50(2)	60(2)	47(2)	-23(1)	-4(1)	-2(1)
N(1)	30(1)	59(1)	32(1)	-3(1)	-4(1)	-7(1)
N(2)	49(1)	38(1)	37(1)	-11(1)	-5(1)	0(1)
O(1)	58(1)	107(2)	55(1)	-23(1)	-26(1)	6(1)
O(2)	64(1)	66(1)	50(1)	-21(1)	-23(1)	12(1)
O(3)	66(1)	62(1)	52(1)	-27(1)	-19(1)	11(1)
O(4)	92(2)	64(1)	56(1)	-32(1)	-20(1)	10(1)
O(5)	62(1)	51(1)	34(1)	-5(1)	-2(1)	-9(1)
O(6)	76(1)	43(1)	70(1)	-4(1)	32(1)	-14(1)
O(7)	45(1)	68(1)	69(1)	-29(1)	-22(1)	13(1)
O(8)	45(1)	35(1)	53(1)	-9(1)	-4(1)	2(1)
O(1W)	56(1)	50(1)	51(1)	-3(1)	-12(1)	1(1)
C(7)	68(2)	73(2)	45(2)	-12(1)	-14(1)	-12(2)
C(8)	38(1)	51(1)	36(1)	-4(1)	-3(1)	0(1)
C(9)	42(1)	76(2)	39(1)	-1(1)	-9(1)	-4(1)
C(10)	38(1)	87(2)	48(2)	10(1)	-8(1)	6(1)
C(11)	45(1)	60(2)	55(2)	9(1)	2(1)	13(1)
C(12)	41(1)	46(1)	47(1)	0(1)	3(1)	0(1)
C(13)	34(1)	43(1)	34(1)	2(1)	-1(1)	-4(1)
C(14)	30(1)	44(1)	31(1)	-4(1)	-1(1)	0(1)
C(15)	41(1)	38(1)	45(1)	0(1)	-12(1)	-7(1)

C(16)	44(1)	43(1)	39(1)	-3(1)	-6(1)	4(1)
C(17)	39(1)	73(2)	42(1)	-1(1)	-3(1)	-23(1)
C(18)	41(1)	46(1)	39(1)	-4(1)	2(1)	-14(1)
C(25)	65(2)	62(2)	51(2)	-22(1)	-9(1)	-8(1)
C(26)	55(1)	37(1)	37(1)	-8(1)	1(1)	-2(1)
C(27)	72(2)	41(1)	39(1)	-9(1)	-2(1)	-6(1)
C(28)	79(2)	39(1)	43(1)	-10(1)	11(1)	1(1)
C(29)	62(2)	45(2)	48(2)	-2(1)	7(1)	8(1)
C(30)	58(2)	45(2)	42(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
C(31)	54(1)	34(1)	34(1)	-4(1)	2(1)	-4(1)
C(32)	50(1)	30(1)	33(1)	-4(1)	-6(1)	0(1)
C(33)	63(2)	45(1)	54(2)	-9(1)	17(1)	-28(1)
C(34)	59(2)	38(1)	58(2)	-9(1)	-1(1)	-22(1)
C(35)	46(1)	46(1)	56(2)	-17(1)	16(1)	-11(1)
C(36)	39(1)	36(1)	53(1)	-15(1)	12(1)	-13(1)

*Стадия 4. Синтез метил-2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (C50)*

Раствор **C48** (500 мг вспененного белого твердого вещества со стадии, описанной выше, скорректированные по *para*-толуолсульфоновой кислоте: 1,25 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) обрабатывали *N,N*-диизопропилэтиламином (0,68 мл, 3,9 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут при 45°C. После добавления **P15** (319 мг, 1,08 ммоль) перемешивание при 45°C продолжали в течение 7,25 часов, после чего реакционную смесь разбавляли водой (6 мл) и ацетонитрилом (2 мл) при 45°C. Полученную гетерогенную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 часов. Снова добавляли воду (5 мл) и после дополнительных 30 минут перемешивания твердое вещество собирали фильтрованием и промывали смесью ацетонитрила и воды (15:85, 3 x 5 мл) с получением **C50** в виде белого твердого вещества с легким розовым оттенком. Выход: 605 мг, 1,02 ммоль, 82%. ЖХ-МС  $m/z$  592,0♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.17 (d,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 7.96 (dd,  $J$  = 8.5, 1,5 Гц, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8,4 Гц, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 8.0, 8,0 Гц, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.76-6.71

(m, 2H), 5.26-5.18 (m, 1H), 4.73 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 15.3, 5.9$  Гц, 1H), 4.67 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 15.3, 3.5$  Гц, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.38 (ddd,  $J = 9.1, 6.0, 5.9$  Гц, 1H), 3.94 (s, 5H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 4H).

*Стадия 5. Синтез 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты (5, свободная кислота).*

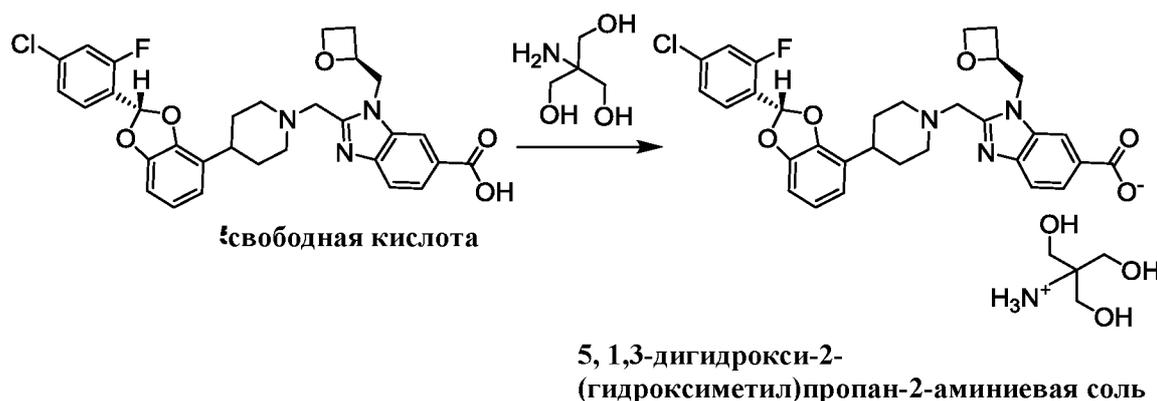
Суспензию **C50** (595 мг, 1,00 ммоль) в метаноле (10 мл) нагревали до 45°C и обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (1 М; 2,01 мл, 2,01 ммоль). После 21 часа при 45°C реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем ее обрабатывали водным раствором лимонной кислоты (1 М, 1 мл), которым доводили рН до 5-6. Добавляли воду (10 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего твердое вещество собирали фильтрованием. Его промывали смесью метанола и воды (1:10, 3 x 5 мл) с получением твердого вещества (433 мг). Порцию этого вещества (300 мг) перемешивали со смесью гептана и этилацетата (1:3, 5 мл) при 40°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры при перемешивании твердое вещество собирали фильтрованием и промывали смесью гептана и этилацетата (3:1, 3 x 3 мл) с получением **5, свободной кислоты**, в виде белого твердого вещества. Выход: 260 мг, 0,450 ммоль, что соответствует 65% для всей реакции. ЖХ-МС  $m/z$  578,0♦  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.75 (v br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Гц, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.40 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.87-6.75 (m, 3H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.76 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 15.3, 7.2$  Гц, 1H), 4.62 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 15.2, 2.8$  Гц, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.34 (ddd,  $J = 9.0, 5.9, 5.8$  Гц, 1H), 3.84 (AB кваттет,  $J_{AB} = 13.5$  Гц,  $\Delta\nu_{AB} = 67.7$  Гц, 2H), 3.00 (br d,  $J = 11.2$  Гц, 1H), 2.84 br (d,  $J = 11.3$  Гц, 1H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 4H).

Было определено, что это вещество имеет такую же абсолютную конфигурацию, как и соединение **Примера 5**, приведенного выше, путем сравнения его биологической активности с биологической активностью как **4**, так и **5**: в Анализе 2 этот образец соединения **5, свободной кислоты**, продемонстрировал  $EC_{50}$  25 нМ (геометрическое среднее из 3 повторов). Активность в Анализе 2 для аммониевой соли соединения **Примера 4** и соединения **Примера 5** составляла >20000 нМ (2 повтора) и 20 нМ (геометрическое среднее из 3 повторов) соответственно.

*Синтез соединения Примера 5, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой*

## соли

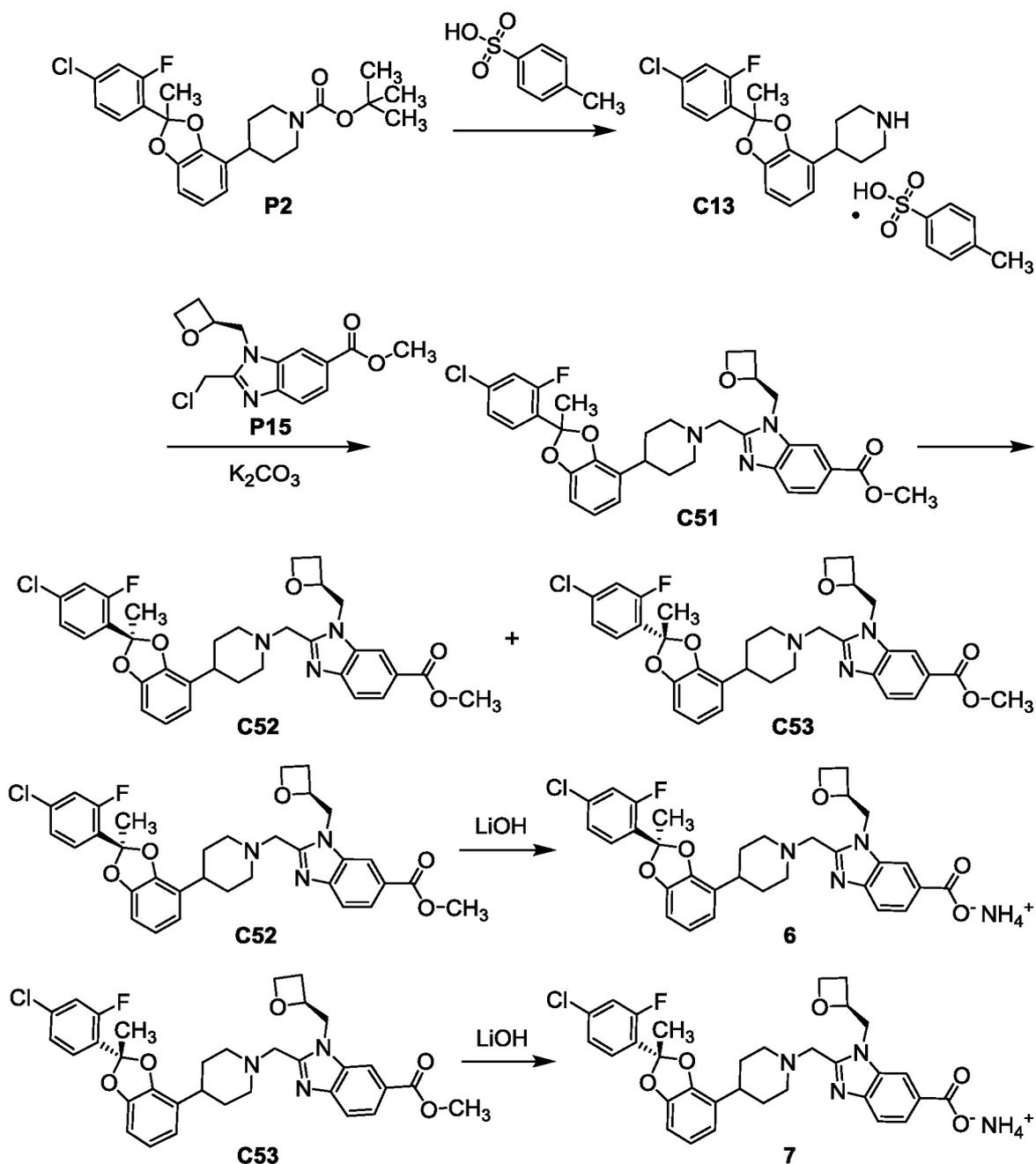
2-({4-[(2S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминия (5, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевая соль)



Смесь **5**, свободной кислоты, (0,50 г, 0,86 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) обрабатывали водным раствором 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (Трис, 1,0 М; 0,5 мл, 1,0 ммоль). Через 20 часов смесь концентрировали в вакууме с этанолом (2 x 6 мл). Смесь обрабатывали этанолом (4 мл). После перемешивания в течение 48 часов твердое вещество собирали фильтрованием, промывали этанолом (2 x 10 мл) и сушили под вакуумом с получением **5**, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли, в виде белого твердого вещества. Выход: 410 мг, 0,586 ммоль, 68%. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), характеристические пики: δ 8.19 (s, 1H), 7.78 (br d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2,0 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 6.9, 2,4 Гц, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 15.2, 7,2 Гц, 1H), 4.60 (dd, *J* = 15.3, 2,9 Гц, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 9.0, 6.0, 5,8 Гц, 1H), 3.91 (d, *J* = 13,5 Гц, 1H), 3.74 (d, *J* = 13,5 Гц, 1H), 2.99 (br d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 2.85 (br d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 4H). Тпл = 168°C-178°C.

## Примеры 6 и 7

2-({4-[(2R)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат аммония (**6**) и 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат аммония (**7**)



Стадия 1. Синтез 4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидина *para*-толуолсульфонатной соли (**C13**)

Раствор **P2** (150 мг, 0,335 ммоль) и моногидрата *para*-толуолсульфоновой кислоты (159 мг, 0,836 ммоль) в этилацетате (2,0 мл) перемешивали при 60°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением **C13** в виде коричневого масла, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХ-МС  $m/z$  348,1♦  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Синтез метил-2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (**C51**)

В суспензию **C13** (с предыдущей стадии;  $\leq 0,335$  ммоль) и карбоната калия (232 мг, 1,68 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) добавляли **P15** (99,1 мг, 0,336 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 10 часов, после чего ее фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. После объединения остатка (390 мг) с веществом, полученным в результате аналогичной реакции, проведенной с использованием **C13** ( $\leq 0,11$  ммоль), его разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (10:1, 3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: 1:1 дихлорметан/метанол) с получением **C51**, смесь диастереомеров, в виде бесцветного масла. Общий выход: 80,6 мг, 0,133 ммоль, 30% за 2 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  606,2♦ [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Выделение метил-2-({4-[(2R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-IH-бензимидазол-6-карбоксилата (**C52**) и метил-2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-IH-бензимидазол-6-карбоксилата (**C53**)*

Разделение **C51** (180 мг, 0,297 ммоль) на составляющие его диастереомеры проводили посредством повторной СФХ [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 мкм; подвижная фаза: 65:35 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым диастереомер был обозначен как **C52**. Выход: 61,2 мг, 0,101 ммоль, 34%. ЖХ-МС  $m/z$  627,9♦ [M+Na<sup>+</sup>]. Время удерживания: 5,03 мин (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 5,5 мин, затем выдержка при 40% В в течение 3,0 мин; скорость потока: 2,5 мл в минуту).

Элюировавшийся вторым диастереомер был обозначен как **C53**. По результатам анализа оказалось, что это вещество было загрязнено соответствующим этиловым эфиром. Его переносили на стадию гидролиза (для создания **7**) в виде этой смеси. Выход: 40,0 мг, 66,0 мкмоль, 22%. ЖХ-МС  $m/z$  606,0♦ [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания: 5,19 мин (аналитические условия, идентичные условиям, использованным для **C52**).

Указанная абсолютная стереохимия по диоксолану была присвоена путем корреляции активности **7** с образцом **7**, **свободной кислоты**, синтезированной из промежуточного соединения **P3** (см. ниже *Альтернативный синтез соединения Примера*

7, свободной кислоты). Абсолютная стереохимия **P3** была установлена методом рентгеноструктурного анализа монокристалла соединения **C8** (см. выше).

*Стадия 4. Синтез 2-(4-[(2R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата аммония (6)*

Водный раствор гидроксида лития (2 М; 0,990 мл, 1,98 ммоль) добавляли в раствор **C52** (60 мг, 99 мкмоль) в смеси метанола (1,0 мл) и тетрагидрофурана (1,0 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Добавляли трифторуксусную кислоту до тех пор, пока pH реакционной смеси не достиг 7, после чего смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали, используя обращенно-фазовую ЖХВД (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% гидроксида аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 29% до 49% В) с получением **6** в виде белого твердого вещества. Выход: 14,4 мг, 23,6 мкмоль, 24%. ЖХ-МС  $m/z$  592,0♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>), характеристические пики: δ 8.35 (d,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7.97 (dd,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7.67 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8,3, 8,3$  Гц, 1H), 7.28 (dd,  $J = 10,9, 2,0$  Гц, 1H), 7.21 (br dd,  $J = 8,4, 1,9$  Гц, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 2H), 5.33-5.25 (m, 1H), 4.72 (dd,  $J = 15,4, 2,7$  Гц, 1H), 4.49 (dt,  $J = 9,1, 6,0$  Гц, 1H), 4.03 (AB кваттет,  $J_{AB} = 13,9$  Гц,  $\Delta\nu_{AB} = 47,8$  Гц, 2H), 3.14 (br d,  $J = 11$  Гц, 1H), 3.02 (br d,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.03 (d,  $J = 1,1$  Гц, 3H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.87-1.78 (br m, 2H).

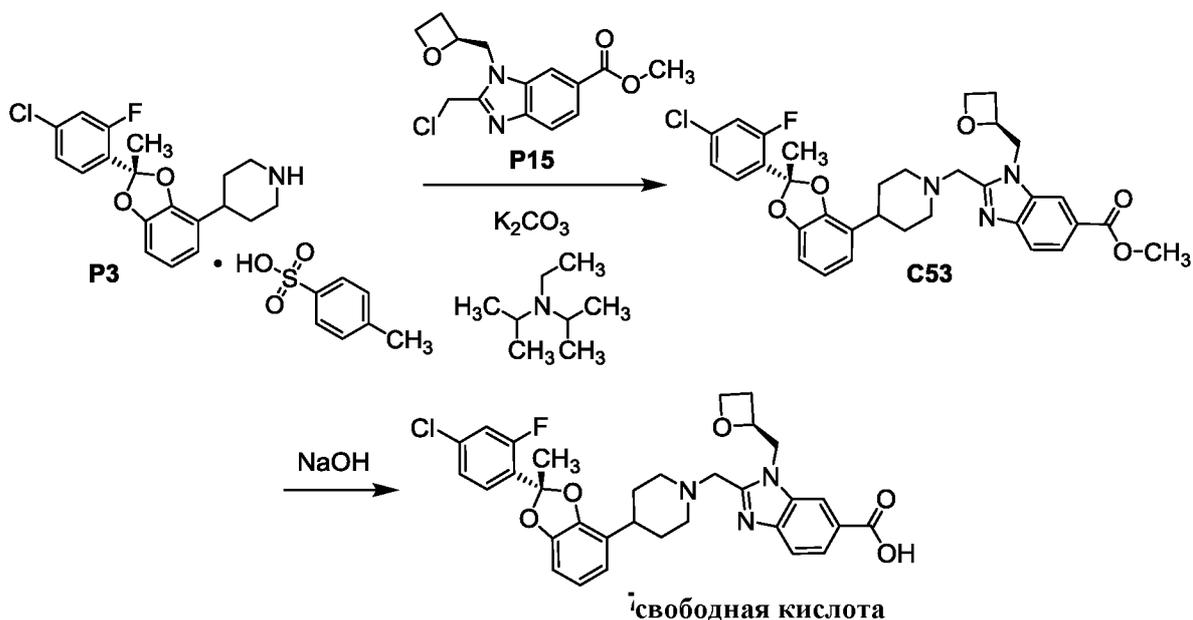
*Стадия 5. Синтез 2-(4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата аммония (7)*

Водный раствор гидроксида лития (2 М; 0,642 мл, 1,28 ммоль) добавляли в раствор **C53** (38,9 мг, 64,2 мкмоль) в смеси метанола (1,0 мл) и тетрагидрофурана (1,0 мл). После перемешивания реакционной смеси при 20°C в течение 16 часов ее доводили до pH 7 добавлением трифторуксусной кислоты, концентрировали в вакууме и очищали, используя обращенно-фазовую ЖХВД (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% гидроксида аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 0% до 80% В) с получением **7** в виде белого твердого вещества. Выход: 25,1 мг, 41,2 мкмоль, 64%. ЖХ-МС  $m/z$  591,9♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>), характеристические пики: δ 8.34 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7.98 (dd,  $J = 8,5, 1,6$  Гц, 1H), 7.68 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8,3, 8,3$  Гц, 1H), 7.28 (dd,  $J = 10,9, 2,0$  Гц, 1H), 7.20 (br dd,  $J = 8,4,$

1,9 Гц, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.74-6.67 (m, 2H), 5.33-5.23 (m, 1H), 4.73 (dd,  $J = 15.4$ , 2,7 Гц, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.48 (dt,  $J = 9.1$ , 5,9 Гц, 1H), 4.05 (AB кватер,  $J_{AB} = 13,9$  Гц,  $\Delta\nu_{AB} = 44,1$  Гц, 2H), 3.15 (br d,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 3.03 (br d,  $J = 11,6$  Гц, 1H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.03 (br s, 3H), 2.01-1.77 (m, 4H).

**Альтернативный синтез соединения Примера 7, свободной кислоты**

2-({4-[(2S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота (7, свободная кислота)



*Стадия 1. Синтез метил-2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (C53)*

$N,N$ -Диизопропилэтиламин (15,1 мл, 86,9 ммоль) добавляли в смесь **P3** (8,22 г, 15,8 ммоль) в ацетонитриле (185 мл). После перемешивания в течение 5 минут добавляли **P15** (4,57 г, 15,5 ммоль), и эту реакционную смесь нагревали при  $45^\circ C$ . Через 4 часа реакционную смесь концентрировали в вакууме до половины ее первоначального объема, и полученную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 50% до 100% этилацетата в гептане) получили **C53** в виде белого твердого вещества. Выход: 8,4 г, 13,9 ммоль, 88%. ЖХ-МС  $m/z$  606,1♦  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.82 (br d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.67 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.58-7.53 (m,

2H), 7.33 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Гц, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.81 (dd,  $J = 15.2, 7.2$  Гц, 1H), 4.67 (dd,  $J = 15.3, 2.8$  Гц, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.37 (ddd,  $J = 8.9, 5.9, 5.9$  Гц, 1H), 3.97 (d,  $J = 13.6$  Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 3.02 (br d,  $J = 11.1$  Гц, 1H), 2.86 (br d,  $J = 11.3$  Гц, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H).

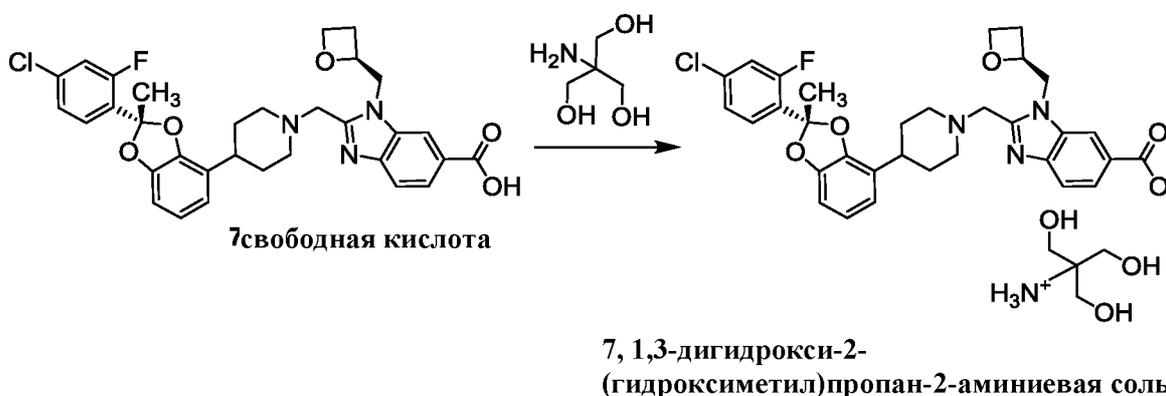
*Стадия 2. Синтез 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты (7, свободная кислота)*

Смесь **C53** (8,40 г, 14,0 ммоль) в метаноле (135 мл) нагревали до 45°C и обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (1 M; 27,7 мл, 27,7 ммоль). Через 20 часов реакционную смесь концентрировали в вакууме до половины ее первоначального объема. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл), и водный раствор лимонной кислоты (1 M, 15 мл) использовали для доведения pH до 5-6. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (2 x 15 мл) и переносили в делительную воронку в виде раствора в этилацетате (50 мл); этим путем удаляли остаточную воду. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали, объединяли с четырьмя партиями, ранее полученными по аналогичной методике (количество **C53**, использованное в этих реакциях, составляло 987 мг, 1,63 ммоль; 1,15 г, 1,90 ммоль; 8,57 г, 14,1 ммоль; и 12,6 г, 20,8 ммоль) и концентрировали в вакууме. Полученное клейкое твердое вещество обрабатывали 10%-ным этилацетатом в гептане (500 мл). Через 4 часа твердое вещество собирали фильтрованием и промывали 10%-ным этилацетатом в гептане (2 x 25 мл) с получением **7, свободной кислоты**, в виде белого твердого вещества. Выход 29,4 г, 0,527 ммоль, 74% для объединенных реакционных смесей. ЖХ-МС 592,2♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.74 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (br d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Гц, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.79 (dd,  $J = 15.3, 7.3$  Гц, 1H), 4.65 (dd,  $J = 15.2, 2.8$  Гц, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.38 (ddd,  $J = 9.0, 5.9, 5.9$  Гц, 1H), 3.96 (br d,  $J = 13.6$  Гц, 1H), 3.78 (br d,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 3.02 (br d,  $J = 11.1$  Гц, 1H), 2.86 (br d,  $J = 11.1$  Гц, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H). Это вещество было определено как имеющее такую же абсолютную конфигурацию, как и вышеуказанное соединение **Примера 7**, путем сравнения его биологической активности с биологической активностью как **6**, так и **7**: в Анализе 2 этот образец соединения **7, свободной кислоты**, продемонстрировал EC<sub>50</sub> 4,3 нМ

(геометрическое среднее из 3 повторов). Активность в Анализе 2 для аммониевой соли соединения **Примера 6** и соединения **Примера 7** составляла 2400 нМ (геометрическое среднее из 5 повторов) и 2,9 нМ (геометрическое среднее из 8 повторов) соответственно.

**Синтез 7S-1. Синтез соединения Примера 7, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли**

2-({4-[(2S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминия (7, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевая соль)



Смесь **7**, свободной кислоты, (2,00 г, 3,38 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл) обрабатывали водным раствором 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (Трис, 1,0 М; 3,55 мл, 3,55 ммоль). Через 18 часов реакционную смесь концентрировали в вакууме и обрабатывали этанолом (30 мл). После перемешивания этой смеси в течение 23 часов твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом (2 x 10 мл) с получением **7, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли**, в виде белого твердого вещества. Выход: 1,41 г, 1,98 ммоль, 59%. ЖХ-МС  $m/z$  592,3♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), характеристические пики: δ 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.33 (br d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6.81-6.72 (m, 3H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.76 (dd, *J* = 15.2, 7,2 Гц, 1H), 4.63 (br d, *J* = 15,4 Гц, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 8.9, 5.9, 5,9 Гц, 1H), 3.94 (d, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3.76 (d, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3.01 (br d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 2.86 (br d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.5-2.41 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.83-1.64 (m, 4H). Тпл = 175°C-180°C.

**Синтез 7S-2. Альтернативный синтез соединения Примера 7, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли**

3,3 М раствор 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиола (1,0 экв., 1,93 л) в воде добавляли в раствор **7, свободной кислоты**, (3,74 кг) в изопропанол (20 л) при 65°C. Дополнительно добавляли изопропанол (19 л), затем добавляли метанол (19 л), поддерживая температуру 65°C. Смесь медленно охлаждали до 45°C в течение 2 часов, затем выдерживали при 45°C в течение по меньшей мере 12 часов. Смесь затем охлаждали до 5°C в течение 3 часов, затем выдерживали при 5°C в течение по меньшей мере 3 часов. Смесь затем фильтровали, и твердое вещество собирали и промывали этилацетатом (2 x 10 мл) с получением **7, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли**, в виде белого твердого вещества (выход: 3,64 кг, 80,9%). Получили ЖХ-МС и <sup>1</sup>H ЯМР данные, которые являются по существу такими же, как и в Синтезе **7S-1**, представленном выше.

*Получение данных дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) для Формы I соединения Примера 7, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли*

Белое твердое вещество трис-соли соединения Примера 7 (из **Синтеза 7S-1** и **Синтеза 7S-2**), подвергли анализу методом ДРЛП и установили, что оно является кристаллическим веществом (которое обозначено как **Форма I** этой *безводной кристаллической формы*). Анализ дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили с использованием дифрактометра Bruker AXS D8 Endeavor, оснащенного источником Cu-излучения. Щель расходимости была установлена на 15 мм непрерывного освещения. Дифрагированное излучение детектировали детектором PSD-Lynx Eye с окном детектора PSD (позиционно-чувствительный детектор), установленным на 2,99 градусов. Напряжение и величина тока на рентгеновской трубке были установлены на 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали при Cu длине волны ( $\text{CuK}_\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$ ) в тета-тета гониометре от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета с шагом 0,01 градуса и шагом времени 1,0 секунда. Антирассеивающий экран был установлен на 1,5 мм. Образцы вращали для сбора данных. Образцы подготавливали путем размещения их в силиконовом держателе с низким уровнем фона и вращали для сбора данных. Данные собирали, используя программное обеспечение DIFFRAC Plus, и анализ осуществляли с помощью программного обеспечения EVA diffract plus. Файл с данными ДРЛП не обрабатывали до поиска пиков. Используя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 1, использовали для создания предварительных присвоений пиковых значений. Чтобы обеспечить достоверность, корректировки делали вручную; выходные данные автоматизированных присвоений проверяли визуально, и

положения пиков корректировали по максимальной величине пика. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью  $\geq 3\%$ . Типично, пики, которые не были разрешены или не согласовывались с шумом, не выбирали. Типичная погрешность, связанная с положением пика в картине ДРЛП, указанная в USP, составляет вплоть до  $\pm 0,2^\circ$  2-тета (USP-941). Одна дифракционная картину стабильно наблюдалась, и она представлена на Фиг. 1. Перечень дифракционных пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , и относительные интенсивности с относительной интенсивностью  $\geq 3,0\%$  ДРЛП от образца, полученного в результате Синтеза 7S-2, представлен выше в Таблице X1.

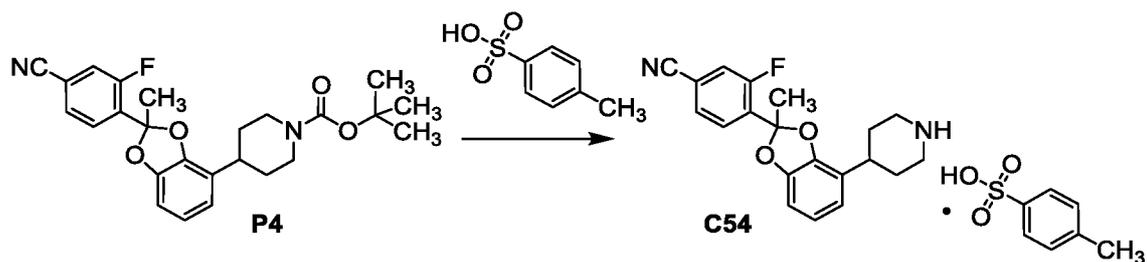
Таблица X1

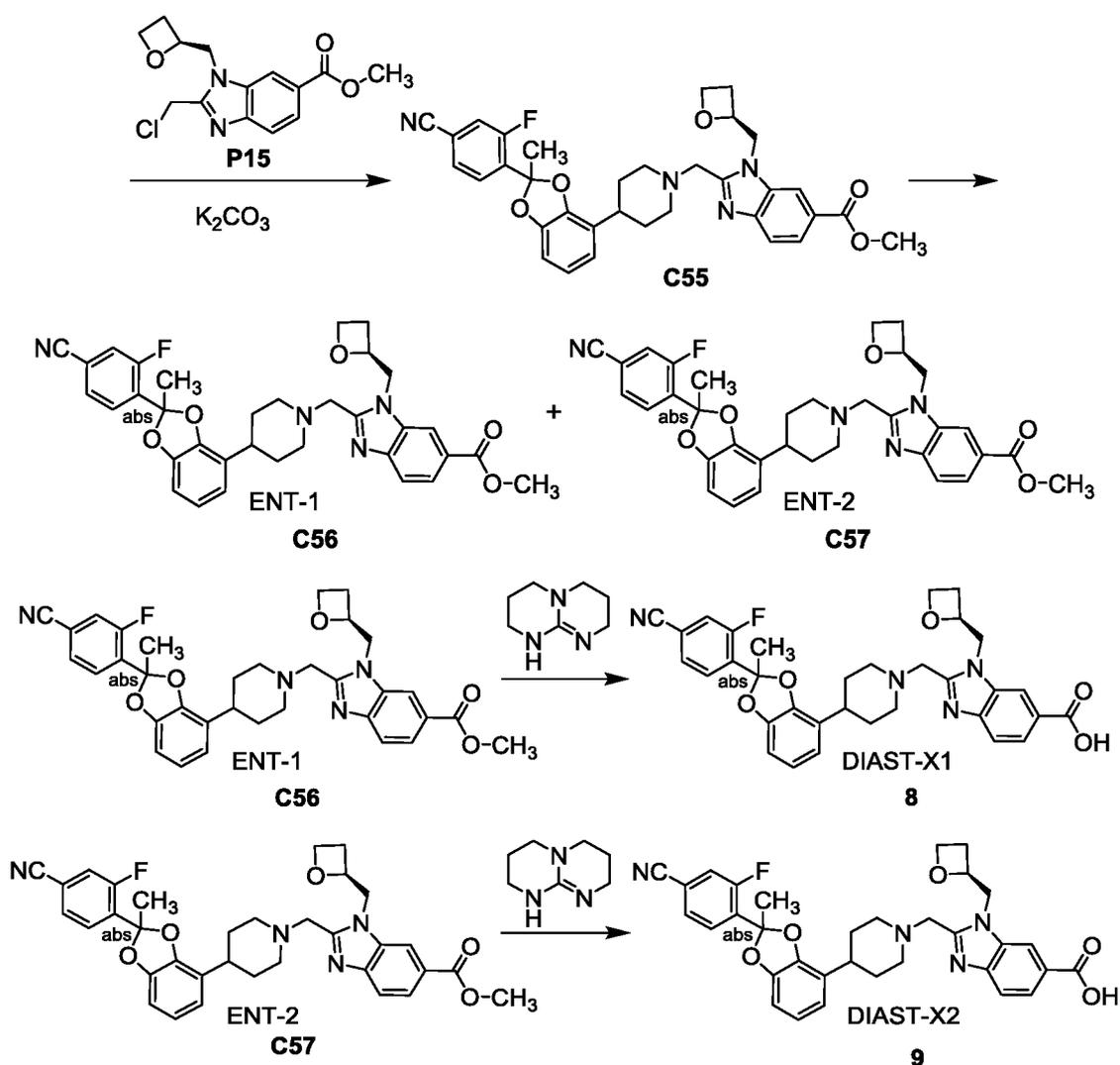
Угол (2-тета)	Относительная интенсивность (%)
3,7	74,3
7,3	83,3
8,1	12,5
8,5	6,5
10,1	6,6
13,6	3,5
14,7	49,8
15,2	7,9
15,5	28,7
15,9	18,3
16,9	60,8
17,4	26,3
17,7	11,4
17,9	13,5
18,9	75,4
19,7	18,7
20,2	100,0
20,9	24,8
21,5	14,8
22,2	31,7
22,9	10,1
23,5	34,6

23,7	8,2
24,4	6,5
24,9	8,7
25,2	6,4
25,9	14,7
26,4	48,6
26,7	12,5
27,5	15,8
27,9	6,1
28,3	10,5
29,5	15,5
29,8	12,6
30,2	12,1
30,9	3,4
31,7	16,4
33,3	17,2
34,0	14,9
35,8	4,8
37,5	3,2
38,6	5,3

### Примеры 8 и 9

2-({4-[2-(4-Циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, *DIAST-X1 (8)* [из *C56*]; и 2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, *DIAST-X2 (9)* [из *C57*]





*Стадия 1. Синтез 3-фтор-4-[2-метил-4-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензодиоксол-2-ил]бензонитрила пара-толуолсульфонатной соли (C54)*

В раствор **P4** (161 мг, 0,367 ммоль) в этилацетате (8 мл) добавляли пара-толуолсульфоновую кислоту (158 мг, 0,919 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 часов. После удаления растворителя в вакууме получили **C54** в виде темно-желтой смолы. Это вещество напрямую переносили на следующую стадию.

*Стадия 2. Синтез метил-2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (C55)*

В раствор **C54** (с предыдущей стадии;  $\leq 0,367$  ммоль) в ацетонитриле (3,7 мл) добавляли карбонат калия (219 мг, 1,58 ммоль), затем добавляли **P15** (115 мг, 0,390 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 часов, после чего ее

разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (3 x 10 мл), и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 100% этилацетата в петролейном эфире) получили **C55** в виде темно-желтого масла. Выход: 191,0 мг, 0,320 ммоль, 87% за 2 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  619,1 [M+Na<sup>+</sup>].

*Стадия 3. Выделение метил-2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата ENT-1 (C56) и метил-2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата ENT-2 (C57)*

Разделение **C55** (191 мг, 0,320 ммоль) на составляющие его стереоизомеры по диоксолану осуществляли методом СФХ [колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 мкм; подвижная фаза: 3:2 диоксид углерода/2-пропанол]. Элюировавшийся первым изомер, полученный в виде белой смолы, был обозначен как ENT-1 (**C56**). Выход: 114 мг; это вещество содержало остаточный этанол. ЖХ-МС  $m/z$  597,1 [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания 4,40 мин (колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: 2-пропанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 4,5 мин, затем выдержка при 40% В в течение 2,5 мин; скорость потока: 2,8 мл в минуту).

Элюировавшийся вторым изомер снова очищали, используя СФХ [колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD, 5 мкм; подвижная фаза: 55:45 диоксид углерода/(2-пропанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)], с получением бесцветной смолы, которая была обозначена как ENT-2 (**C57**). Выход: 50 мг, 83,8 мкмоль, 26%. ЖХ-МС  $m/z$  597,1 [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания 4,74 мин (аналитические условия, идентичные условиям, использованным для **C56**).

*Стадия 4. Синтез 2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-XI (8) [из C56]*

Раствор **C56** (114 мг, 0,191 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) обрабатывали водным раствором 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (0,97 М, 394 мкл, 0,382 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Снова добавляли водный раствор 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (0,97 М, 394 мкл, 0,382 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 6

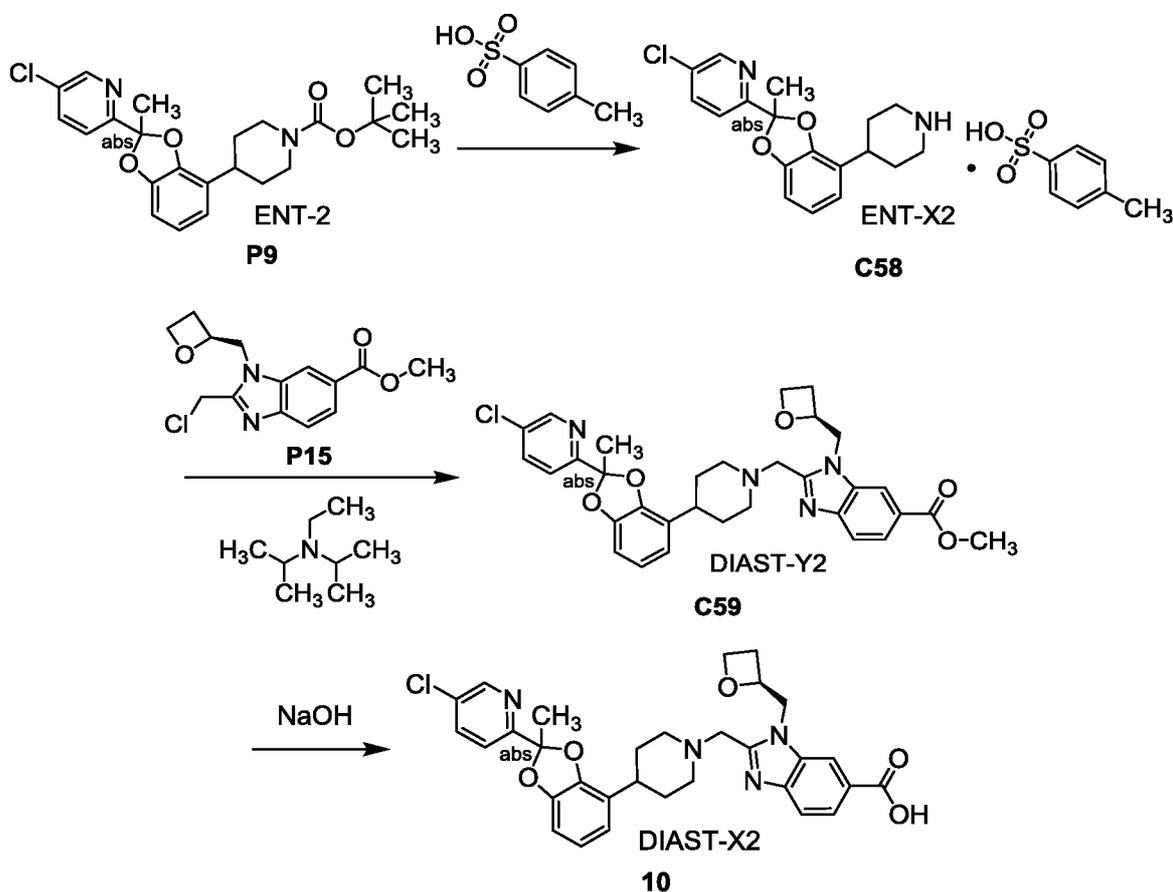
часов, после чего рН осторожно доводили до 7-8 добавлением 1 М соляной кислоты. После удаления летучих веществ в вакууме проводили очистку, используя обращенно-фазовую ЖХВД (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% гидроксида аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30% до 50% В) с получением **8** в виде белого твердого вещества. Выход: 22,2 мг, 38,1 мкмоль, 20%. ЖХ-МС  $m/z$  583,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  8.19 (d,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7.94 (dd,  $J = 8.4, 1,5$  Гц, 1H), 7.77 (dd,  $J = 7.7, 7,7$  Гц, 1H), 7.64 (dd,  $J = 10.6, 1,6$  Гц, 1H), 7.58 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.0, 1,5$  Гц, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.75-6.68 (m, 2H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.73 (dd,  $J = 15.3, 3,0$  Гц, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.49 (dt,  $J = 9.2, 6,0$  Гц, 1H), 3.96 (AB кваттет,  $J_{AB} = 13,7$  Гц,  $\Delta\nu_{AB} = 41,2$  Гц, 2H), 3.06 (br d,  $J = 11$  Гц, 1H), 2.95 (br d,  $J = 11$  Гц, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.71 (tt,  $J = 12.0, 3,9$  Гц, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.95-1.72 (m, 4H).

*Стадия 5. Синтез 2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-X2 (9) [из C57]*

Раствор **C57** (50 мг, 84 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл) обрабатывали водным раствором 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (0,97 М; 173 мкл, 0,168 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (примерно 25°C) в течение 16 часов, после чего добавляли дополнительное количество водного раствора 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-*a*]пиримидина (0,97 М; 173 мкл, 0,168 ммоль), и перемешивание продолжали при 25°C в течение 29 часов. Реакционную смесь затем осторожно доводили до рН 7-8 добавлением 1 М соляной кислоты. Полученную смесь концентрировали в вакууме и подвергали обращенно-фазовой ЖХВД (колонка: Xtimate™ C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% гидроксида аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 27% до 67% В) с получением **9** в виде белого твердого вещества. Выход: 18,0 мг, 30,9 мкмоль, 37%. ЖХ-МС  $m/z$  583,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.36-8.33 (m, 1H), 7.97 (dd,  $J = 8.5, 1,5$  Гц, 1H), 7.78 (dd,  $J = 7.7, 7,7$  Гц, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.57 (dd,  $J = 8.0, 1,5$  Гц, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 4.73 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 15.3, 2,7$  Гц, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.50 (dt,  $J = 9.2, 6,0$  Гц, 1H), 4.02 (AB кваттет,  $J_{AB} = 13,8$  Гц,  $\Delta\nu_{AB} = 48,2$  Гц, 2H), 3.13 (br d,  $J = 11$  Гц, 1H), 3.01 (br d,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.07 (br s, 3H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.83 (m, 2H).

## Пример 10

2-({4-[2-(5-Хлортиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота, *DIAST-X2* (**10**) [из **P9**]



*Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-[2-метил-4-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензодиоксол-2-ил]тиридина, ENT-X2, пара-толуолсульфонатной соли (C58) [из P9]*

Раствор **P9** (228 мг, 0,529 ммоль) в этилацетате (2,7 мл) обрабатывали моногидратом *para*-толуолсульфоновой кислоты (116 мг, 0,610 ммоль), и эту реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 часов. Ее затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего осадок собирали фильтрованием и промывали смесью этилацетата и гептана (1:1, 2 x 20 мл) с получением **C58** в виде белого твердого вещества. Выход: 227 мг, 0,451 ммоль, 85%. ЖХ-МС  $m/z$  331,0♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.73 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8.61-8.46 (br m, 1H), 8.35-8.18 (br m, 1H), 8.02 (dd,  $J = 8,5, 2,5$  Гц, 1H), 7.64 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.47 (d,  $J = 7,8$ , 2H), 7.11 (d,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.72 (пентет,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 3.45-3.27 (m, 2H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97-1.80 (m, 4H).

*Стадия 2. Синтез метил-2-({4-[2-(5-хлортиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-*

*4-ил}типеридин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата, DIAST-Y2 (C59) [из P9].*

*N,N*-Диизопропилэтиламин (0,234 мл, 1,34 ммоль) добавляли в раствор **C58** (225 мг, 0,447 ммоль) в ацетонитриле (2,2 мл). После перемешивания этой смеси в течение 5 минут при 45°C добавляли **P15** (120 мг, 0,407 ммоль), и перемешивание продолжали при 45°C в течение 16 часов, после чего снова добавляли **P15** (11 мг, 37 мкмоль). После перемешивания в течение еще 3 часов реакционную смесь обрабатывали водой (2,5 мл) и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли больше воды (5 мл), и полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов, после чего твердое вещество собирали фильтрованием и промывали смесью ацетонитрила и воды (15:85, 3 x 5 мл) с получением **C59** в виде не совсем белого твердого вещества (252 мг). Это вещество содержало некоторое количество *N,N*-диизопропилэтиламина по результатам <sup>1</sup>H ЯМР анализа, и его напрямую переносили на следующую стадию. ЖХ-МС *m/z* 589,1♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) 8.61 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8.18 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 1,5 Гц, 1H), 7.74 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7.67 (dd, компонент системы АВХ, *J* = 8.4, 2,4 Гц, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.74-6.66 (m, 2H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.75 (dd, компонент системы АВХ, *J* = 15.3, 6,0 Гц, 1H), 4.68 (dd, компонент системы АВХ, *J* = 15.3, 3,4 Гц, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.41 (ddd, *J* = 9.1, 5.9, 5,9 Гц, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.07-2.89 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.93-1.74 (m, 4H).

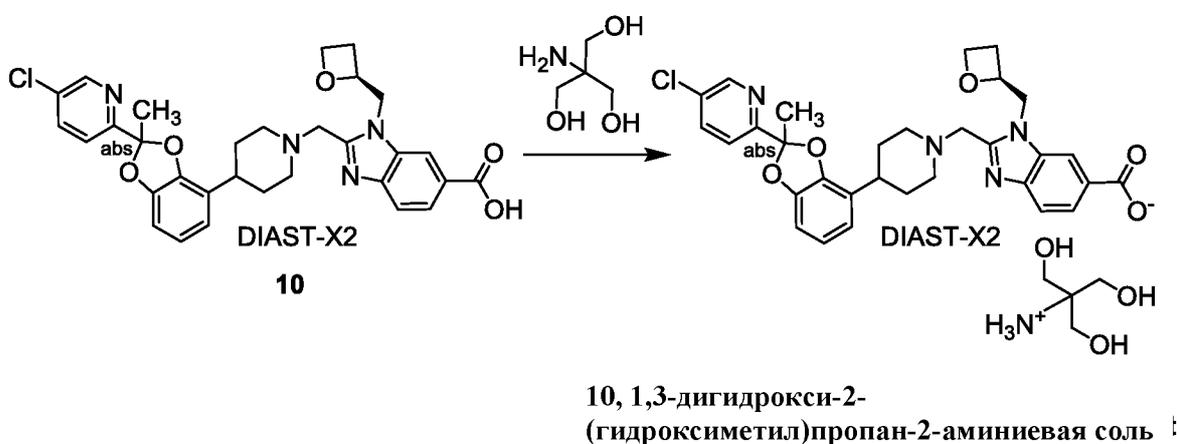
*Стадия 3. Синтез 2-({4-[2-(5-хлортиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]типеридин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-X2 (10) [из P9]*

Суспензию **C59** (с предыдущей стадии; 250 мг, ≤0,407 ммоль) в метаноле (2 мл) нагревали до 40°C, после чего добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М; 0,81 мл, 0,81 ммоль). Через 17 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и pH доводили до 5-6 1 М водным раствором лимонной кислоты. Полученную смесь разбавляли водой (2 мл), перемешивали в течение 2 часов и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением вспененного твердого вещества. Это вещество переносили в смесь этилацетата и гептана (1:1, 4 мл), нагревали до 50°C и затем оставляли охлаждаться при перемешивании в течение ночи. После фильтрования

получили **10** в виде белого твердого вещества. Выход: 179 мг, 0,311 ммоль, 76% за 2 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  575,1♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.73 (br s, 1H), 8.71 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 8.27 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8,5, 2,5$  Гц, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7.64 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 6.83-6.72 (m, 3H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.77 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 15,2, 7,2$  Гц, 1H), 4.63 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 15,2, 2,8$  Гц, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.37 (ddd,  $J = 9,0, 5,9, 5,9$  Гц, 1H), 3.85 (АВ-квартет,  $J_{AB} = 13,6$  Гц,  $\Delta\nu_{AB} = 71,5$  Гц, 2H), 3.01 (br d,  $J = 11,2$  Гц, 1H), 2.85 (br d,  $J = 11,2$  Гц, 1H), 2.74-2.57 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.81-1.64 (m, 4H).

**Синтез 10S-1. Синтез соединения Примера 10, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли**

Синтез 2-(4-[2-(5-хлортиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-Н-бензимидазол-6-карбоксилата 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминия, DIAST-X2 (**10**, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевая соль) [из P9].



Смесь **10** (1,54 г, 2,68 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) обрабатывали водным раствором 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (Трис, 1,0 М; 2,81 мл, 2,81 ммоль). Через 24 часа реакционную смесь концентрировали в вакууме с этанолом (2 x 50 мл). Остаток обрабатывали этанолом (15 мл). После перемешивания в течение 20 часов твердое вещество собирали фильтрованием и промывали холодным этанолом (5 мл) с получением **10**, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли, в виде белого твердого вещества. Выход: 1,41 г, 2,03 ммоль, 76%. ЖХ-МС  $m/z$  575,3♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.71 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8,5, 2,5$  Гц, 1H), 7.79 (br d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.57 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6.82-6.73 (m,

3H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.74 (dd,  $J = 15.3, 7.2$  Гц, 1H), 4.61 (dd,  $J = 15.3, 2.9$  Гц, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.37 (ddd,  $J = 9.0, 5.9, 5.9$  Гц, 1H), 3.93 (d,  $J = 13.6$  Гц, 1H), 3.75 (d,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 3.01 (br d,  $J = 11.3$  Гц, 1H), 2.86 (br d,  $J = 11.4$  Гц, 1H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.82-1.66 (m, 4H).  $T_{пл} = 184^{\circ}\text{C}-190^{\circ}\text{C}$ .

*Синтез 10S-2. Альтернативный синтез соединения Примера 10, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли*

Смесь **10** (8,80 г, 15,3 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (90 мл) концентрировали в вакууме на роторном испарителе в водяной бане при  $37^{\circ}\text{C}$  до сокращения общего объема до примерно 54 мл. Изопропанол (90 мл) добавляли в смесь и затем снова концентрировали полученную смесь до объема примерно 54 мл. Изопропанол (135 мл) добавляли в смесь, затем добавляли водный трис-амин (3М; 5,0 мл, 0,98 экв.). Полученную(ый) смесь/раствор перемешивали при температуре окружающей среды, и твердое вещество выпадало в осадок в пределах примерно 15 мин. Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительных 5 ч. Полученную смесь/суспензию охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , и охлажденную суспензию перемешивали в течение еще примерно 2 ч. Суспензию фильтровали и промывали холодным изопропанолом (3 x 15 мл). Собранное твердое вещество оставляли сушиться на воронке-сборнике на воздухе в течение примерно 90 минут и затем переносили в вакуумный шкаф для сушки в течение ночи. После примерно 16 ч при разрежении  $50^{\circ}\text{C}/23$  мм рт. ст. (с легким током азота) 8,66 г **10, 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли**, получили в виде белого твердого вещества; 99,8% площади по результатам UPLC (ультраэффективная жидкостная хроматография) (выход: 12,5 ммоль, 81%). Были получены ЖХ-МС и  $^1\text{H}$  ЯМР данные, которые по существу такие же, как данные, приведенные выше в **Синтезе 10S-1**.

*Получение данных дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) для Формы А соединения Примера 10 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли (также известной как Форма А безводной трис-соли соединения Примера 10)*

Белое твердое вещество трис-соли соединения Примера 10 (из **Синтеза 10S-1** и **Синтеза 10S-2**) подвергали анализу методом ДРЛП и установили, что это соединение является кристаллическим веществом (которое обозначено как Форма А). Анализ дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили с использованием дифрактометра Bruker AXS D8 Endeavor, оснащенного источником Си-излучения. Щель расходимости

была установлена на 15 мм непрерывного освещения. Дифрагированное излучение детектировали детектором PSD-Lynx Eye с окном детектора PSD (позиционно-чувствительный детектор), установленным на 2,99 градуса. Напряжение и величина тока на рентгеновской трубке были установлены на 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали при  $\text{Cu}$  длине волны ( $\text{CuK}_\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$ ) в тета-тета гониометре от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета с шагом 0,01 градуса и шагом времени 1,0 секунда. Антирассеивающий экран был установлен на 1,5 мм. Образцы вращали для сбора данных. Образцы подготавливали путем размещения их в силиконовом держателе с низким уровнем фона и вращали для сбора данных. Данные собирали, используя программное обеспечение DIFFRAC Plus, и анализ осуществляли с помощью программного обеспечения EVA diffract plus. Файл с данными ДРЛП не обрабатывали до поиска пиков. Используя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 1, использовали для создания предварительных присвоений пиковых значений. Чтобы обеспечить достоверность, корректировки делали вручную; выходные данные автоматизированных присвоений проверяли визуально, и положения пиков корректировали по максимальной величине пика. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью  $\geq 3\%$ . Типично, пики, которые не были разрешены или не согласовывались с шумом, не выбирали. Типичная погрешность, связанная с положением пика в картине ДРЛП, указанная в USP, составляет вплоть до  $\pm 0,2^\circ$  2-тета (USP-941). Одна дифракционная картина стабильно наблюдалась, и она представлена на Фиг. 1. Перечень дифракционных пиков, выраженных в градусах  $2\theta$ , и относительные интенсивности с относительной интенсивностью  $\geq 3,0\%$  ДРЛП от образца, полученного в результате Синтеза 7S-2, представлен выше в Таблице X2.

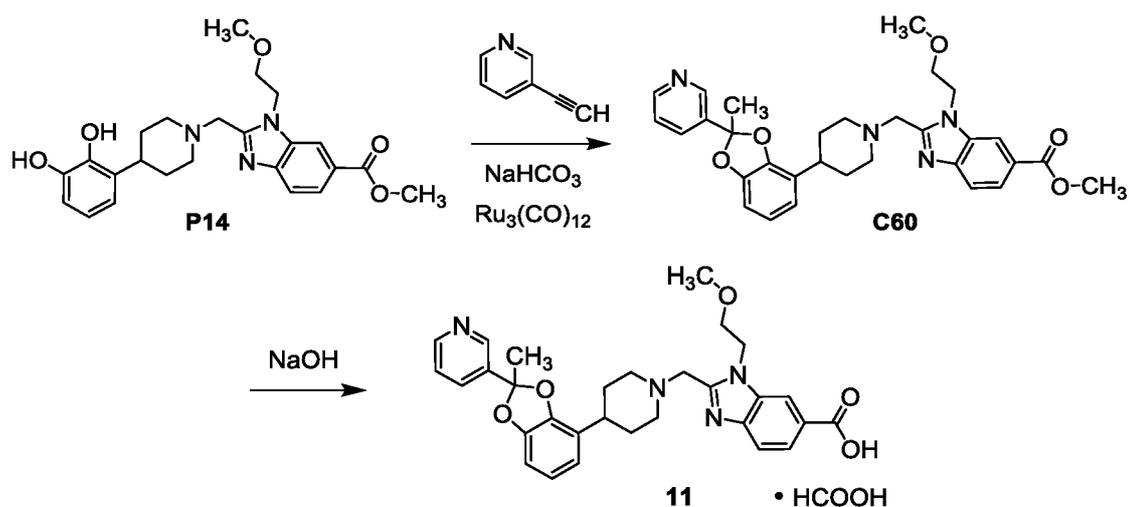
Таблица X2

Угол (2 тета)	Относительная интенсивность (%)
3,9	18,4
7,7	36,3
8,1	10,4
8,7	3,4
10,2	4,1
14,6	5,8
15,2	30,1

15,7	45,5
16,0	31,3
16,8	8,7
17,6	86,0
19,2	46,6
19,5	25,4
19,8	31,4
20,2	25,0
21,1	100,0
21,4	40,2
22,2	37,0
23,0	19,8
24,3	43,0
25,0	9,9
26,0	15,8
27,3	35,3
28,2	14,1
29,3	19,7
29,8	11,7
31,6	9,3
32,8	6,0
34,0	14,4
34,5	12,1
35,4	3,0
36,5	4,1

**Пример 11**

*1-(2-Метоксиэтил)-2-(4-[2-метил-2-(пиридин-3-ил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил)-Н-бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль (11)*



Всю эту последовательность синтеза проводили в формате библиотеки.

*Стадия 1. Синтез метил-1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-метил-2-(тиридин-3-ил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (C60)*

Смесь **P14** (44 мг, 100 мкмоль) и 3-этинилпиридина (21 мг, 200 мкмоль) в толуоле (800 мкл) обрабатывали бикарбонатом натрия (100 мкмоль), затем трирутенийдододекакарбонилем (6 мг, 9 мкмоль). Реакционный сосуд затем закрывали и встряхивали при 120°C в течение 16 часов. После удаления растворителя с использованием концентратора Speedvac<sup>®</sup> получили соединение **C60**, которое напрямую переносили на следующую стадию.

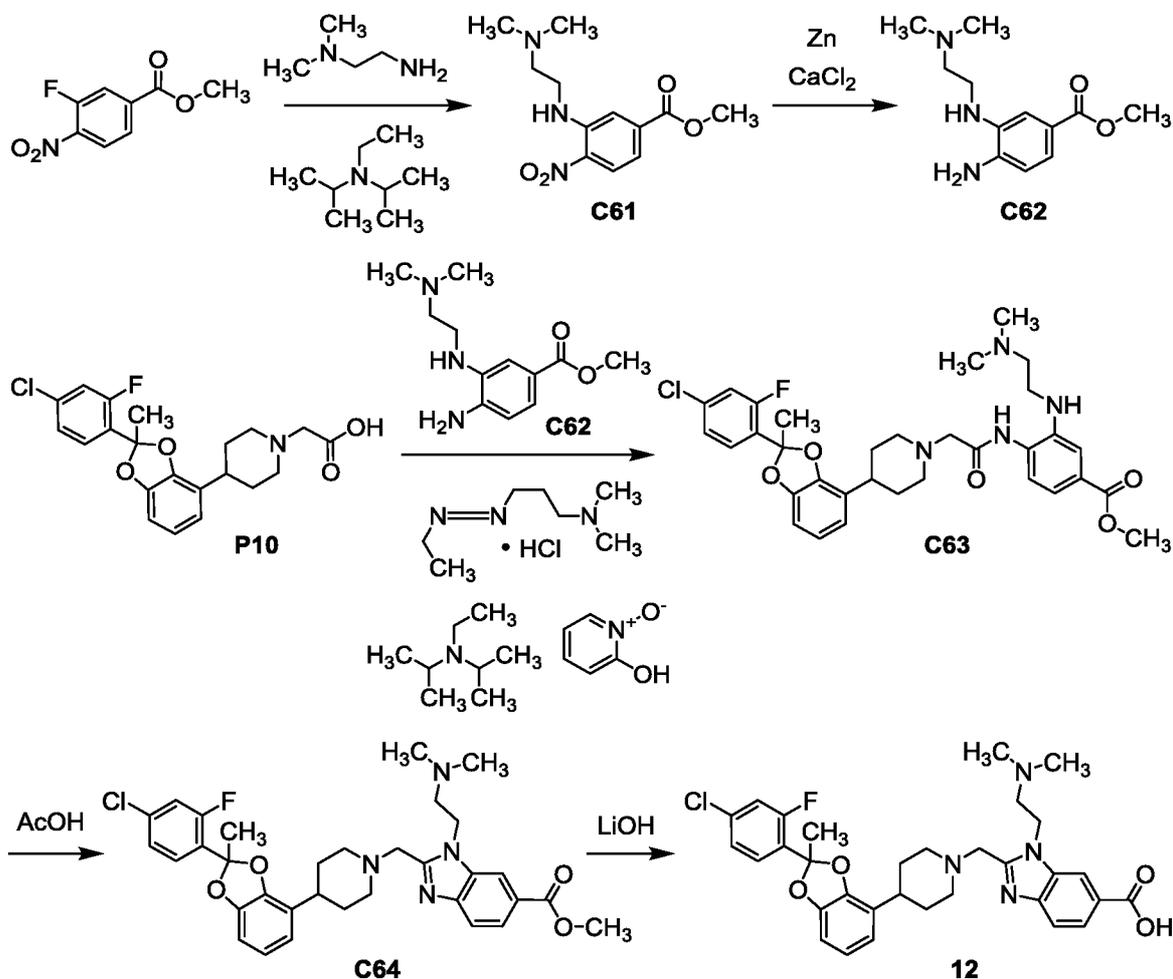
*Стадия 2. Синтез 1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-метил-2-(тиридин-3-ил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатной соли (11)*

Водный раствор гидроксида натрия (1,0 М; 200 мкл, 200 мкмоль) добавляли в раствор **C60** (с предыдущей стадии,  $\leq 100$  мкмоль) в смеси метанола (400 мкл) и тетрагидрофурана (400 мкл). Реакционный сосуд закрывали и встряхивали при 80°C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь упаривали с использованием концентратора Speedvac<sup>®</sup> и очищали, используя обращенно-фазовую ЖХВД (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 12% до 52% В) с получением **11**. Выход: 2,2 мг, 4,2 мкмоль, 4% за 2 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  529 [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания: 2,47 мин (колонка: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: 0,01875% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 1% до 5% В за 0,6 мин; от 5% до 100% В за 3,4 мин; скорость

потока: 0,8 мл в минуту).

### Пример 12

2-({4-[2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(диметиламино)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота (**12**)



Всю эту последовательность синтеза проводили в формате библиотеки.

*Стадия 1. Синтез метил-3-{{2-(диметиламино)этил}амино}-4-нитробензоата (**C61**)*

Метил-3-фтор-4-нитробензоат (0,2 М раствор в  $N,N$ -диметилформамиде; 1 мл, 200 мкмоль) обрабатывали  $N,N$ -диметилэтан-1,2-диамином (18 мг, 200 мкмоль) и  $N,N$ -диизопропилэтиламином (78 мг, 600 мкмоль). Реакционный сосуд затем закрывали и встряхивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 16 часов, после чего реакцию смесь выпаривали с использованием концентратора Speedvac<sup>®</sup> с получением **C61**. Это вещество напрямую переносили на следующую стадию.

*Стадия 2. Синтез метил-4-амино-3-{{2-(диметиламино)этил}амино}бензоата (**C62**)*

Цинковую пыль активировали разбавленной соляной кислотой. Метанол (2 мл) добавляли к **C61** (с предыдущей стадии,  $\leq 200$  мкмоль), затем добавляли водный раствор хлорида кальция (1,0 М; 200 мкл, 200 мкмоль) и активированную цинковую пыль (130 мг, 2,0 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и встряхивали при 70°C в течение 16 часов, после чего реакцию смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с использованием концентратора Speedvac®, и остаток переносили в воду (2 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 3 мл). Объединенные органические слои выпаривали с использованием концентратора Speedvac® с получением соединения **C62** (по оценкам, 150 мкмоль), которое напрямую использовали на следующей стадии.

*Стадия 3. Синтез метил-4-[(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)ацетил]амино]-3-[2-(диметиламино)этил]амино}бензоата (**C63**)*

Соединение **P10** (41 мг, 100 мкмоль) добавляли к **C62** (с предыдущей стадии, приблизительно 150 мкмоль), и эту смесь обрабатывали раствором 1-оксида *N,N*-диметилацетамида 2-гидроксипиридина и 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (0,1 М в каждом; 1 мл, 100 мкмоль каждого). Затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (39 мг, 300 мкмоль), и реакционный сосуд закрывали и встряхивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем концентрировали с использованием концентратора Speedvac® и очищали препаративной тонкослойной хроматографией с получением соединения **C63**, которое напрямую переносили на следующую стадию.

*Стадия 4. Синтез метил-2-[(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(диметиламино)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (**C64**)*

Смесь уксусной кислоты (500 мкл) и **C63** (с предыдущей стадии,  $\leq 100$  мкмоль) встряхивали в закрытом сосуде при 150°C в течение 2 часов, после чего реакцию смесь упаривали с использованием концентратора Speedvac®. Полученное соединение **C64** напрямую переносили на следующую стадию.

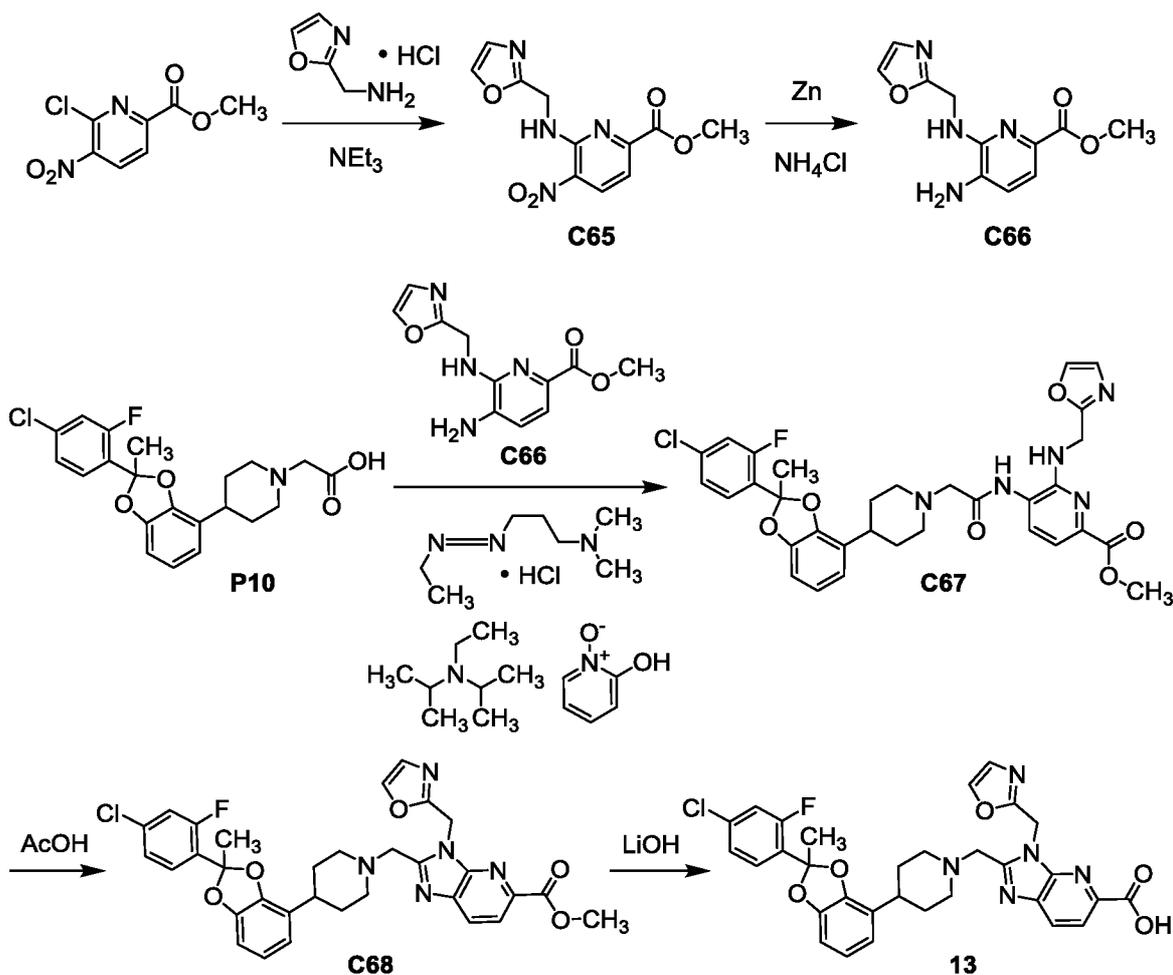
*Стадия 5. Синтез 2-[(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил]-1-[2-(диметиламино)этил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты (**12**)*

Раствор **C64** (с предыдущей стадии,  $\leq 100$  мкмоль) в этаноле (500 мкл) обрабатывали водным раствором гидроксида лития (2,0 М; 500 мкл, 1 ммоль), и эту

реакционную смесь встряхивали при 50°C в течение 2 часов в герметично закрытом сосуде. После доведения pH смеси до 7 добавлением 1,0 М соляной кислоты полученную смесь концентрировали с использованием концентратора Speedvac® и затем очищали обращенно-фазовой ЖХВД [колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: гидроксид аммония в воде (pH 10); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 25% до 65% В] с получением **12**. Выход: 7,0 мг, 12 мкмоль, 12% за 3 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  593  $[M+H]^+$ . Время удерживания: 2,45 мин (колонка: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: 0,01875% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 10% до 100% В за 4,0 мин; скорость потока: 0,8 мл в минуту).

### Пример 13

2-(4-[2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил)-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5-б]тиридин-5-карбоновая кислота (**13**)



Стадия 1. Синтез метил-6-[(1,3-оксазол-2-илметил)амино]-5-нитропиридин-2-карбоксилата (**C65**)

Триэтиламин (532 мг, 5,26 ммоль) добавляли в суспензию гидрохлоридной соли 1-(1,3-оксазол-2-ил)метанамина (236 мг, 1,75 ммоль) и метил-6-хлор-5-нитропиридин-2-карбоксилата (386 мг, 1,78 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение 14 часов ее вливали в воду (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 5% метанола в дихлорметане) получили **C65** в виде желтого твердого вещества. Выход: 310 мг, 1,11 ммоль, 63%. ЖХ-МС  $m/z$  278,7 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.69-8.61 (br m, 1H), 8.58 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.65 (d,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7.46 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.11 (d,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 5.07 (d,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 3.97 (s, 3H).

Остальную последовательность синтеза проводили в формате библиотеки.

*Стадия 2. Синтез метил-5-амино-6-[(1,3-оксазол-2-илметил)амино]пиридин-2-карбоксилата (C66)*

Водный раствор хлорида аммония (5,0 М; 400 мкл, 2,0 ммоль), затем активированный цинк (131 мг, 2,0 ммоль) добавляли в раствор **C65** (56 мг, 200 мкмоль) в метаноле (2,0 мл). Реакционный сосуд затем закрывали и встряхивали при 30°C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с использованием концентратора Speedvac®, затем смешивали с водой (1,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 1,0 мл). Объединенные органические слои выпаривали с использованием концентратора Speedvac® с получением соединения **C66**, которое напрямую переносили на следующую стадию.

*Стадия 3. Синтез метил-5-[(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]типеридин-1-ил)ацетил)амино]-6-[(1,3-оксазол-2-илметил)амино]пиридин-2-карбоксилата (C67)*

Смесь **P10** (81 мг, 200 мкмоль) и **C66** (с предыдущей стадии, ≤200 мкмоль) смешивали с *N,N*-диметилацетамидом и затем обрабатывали *N,N*-диизопропилэтиламином (100 мкл, 600 мкмоль). Добавляли раствор, содержащий 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (0,24 М) и 1-оксида 2-гидроксипиридина (0,1 М) в *N,N*-диметилацетамиде (1,0 мл, содержащий 240 мкмоль 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорида и 100 мкмоль 1-оксида 2-гидроксипиридина), и реакционный сосуд закрывали и встряхивали при 50°C в течение 16 часов. Летучие вещества затем удаляли с использованием концентратора Speedvac®, и остаток

подвергали препаративной тонкослойной хроматографии с получением соединения **C67**, которое напрямую переносили на следующую стадию.

*Стадия 4. Синтез метил-2-(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил)-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]тиридин-5-карбоксилата (C68)*

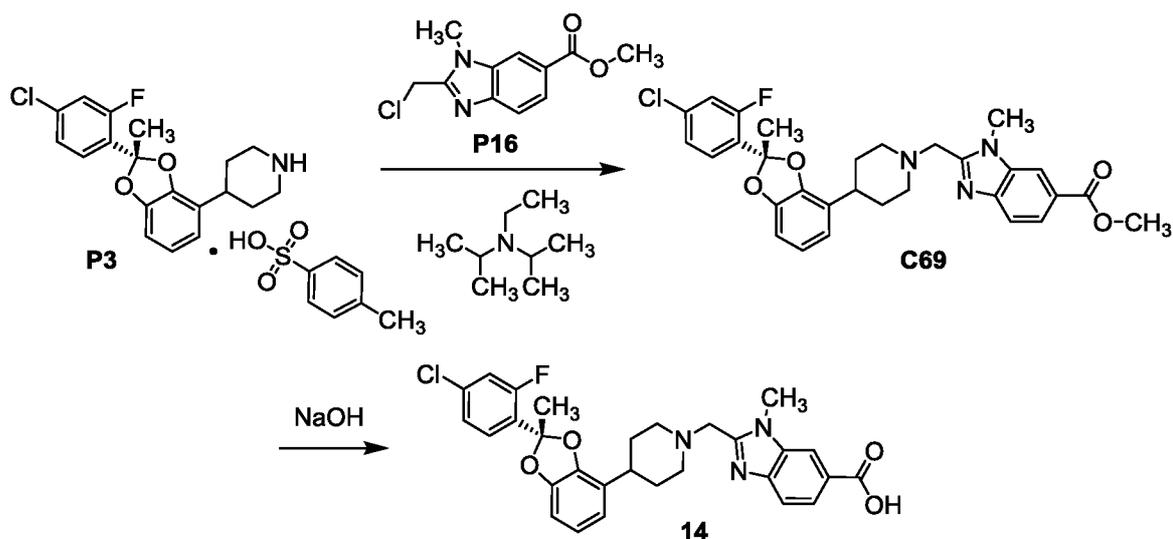
Смесь уксусной кислоты (1,0 мл) и **C67** (с предыдущей стадии,  $\leq 200$  мкмоль) встряхивали при 150°C в течение 2 часов, после чего реакционную смесь упаривали с использованием концентратора Speedvac®. Полученное соединение **C68** напрямую использовали на следующей стадии.

*Стадия 5. Синтез 2-(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил)-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]тиридин-5-карбоновой кислоты (13)*

Водный раствор гидроксида лития (2,0 М; 1,0 мл, 2,0 ммоль) добавляли в смесь **C68** (с предыдущей стадии,  $\leq 200$  мкмоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл). После добавления метанола (500 мкл) реакционный сосуд закрывали и встряхивали при 50°C в течение 16 часов. После удаления летучих веществ с использованием концентратора Speedvac® добавляли диметилсульфоксид (1,0 мл), и pH доводили до 7-8 концентрированной соляной кислотой. Полученную смесь очищали, используя обращенно-фазовую ЖХВД [колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: гидроксид аммония в воде (pH 10); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 24% до 64% В] с получением **13**. Выход: 3,9 мг, 6,5 мкмоль, 3% за 4 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  604  $[M+H]^+$ . Время удерживания: 3,14 мин (колонка: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: 0,01875% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 1% до 5% В за 0,6 мин; от 5% до 100% В за 3,4 мин; скорость потока: 0,8 мл в минуту).

#### **Пример 14**

*2-(4-[2-(2S)-2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота (14)*



*Стадия 1. Синтез метил-2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (C69)*

*N,N*-Диизопропилэтиламин (683 мкл, 3,92 ммоль) добавляли в смесь **P3** (680 мг, 1,31 ммоль) в ацетонитриле (5,2 мл). Эту смесь перемешивали в течение 5 минут при 45°C, после чего добавляли **P16** (319 мг, 1,34 ммоль). Перемешивание продолжали при 45°C в течение 2,75 часов и затем добавляли воду (6 мл), после чего реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и при перемешивании в течение 30 минут. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали смесью ацетонитрила и воды (1:4, 3 x 5 мл) с получением **C69** в виде белого твердого вещества. Выход: 635 мг, 1,15 ммоль, 88%. ЖХ-МС *m/z* 550,1♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.15-8.12 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.5, 1,6 Гц, 1H), 7.74 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 8,2 Гц, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.04 (br s, 3H), 1.89-1.78 (m, 4H).

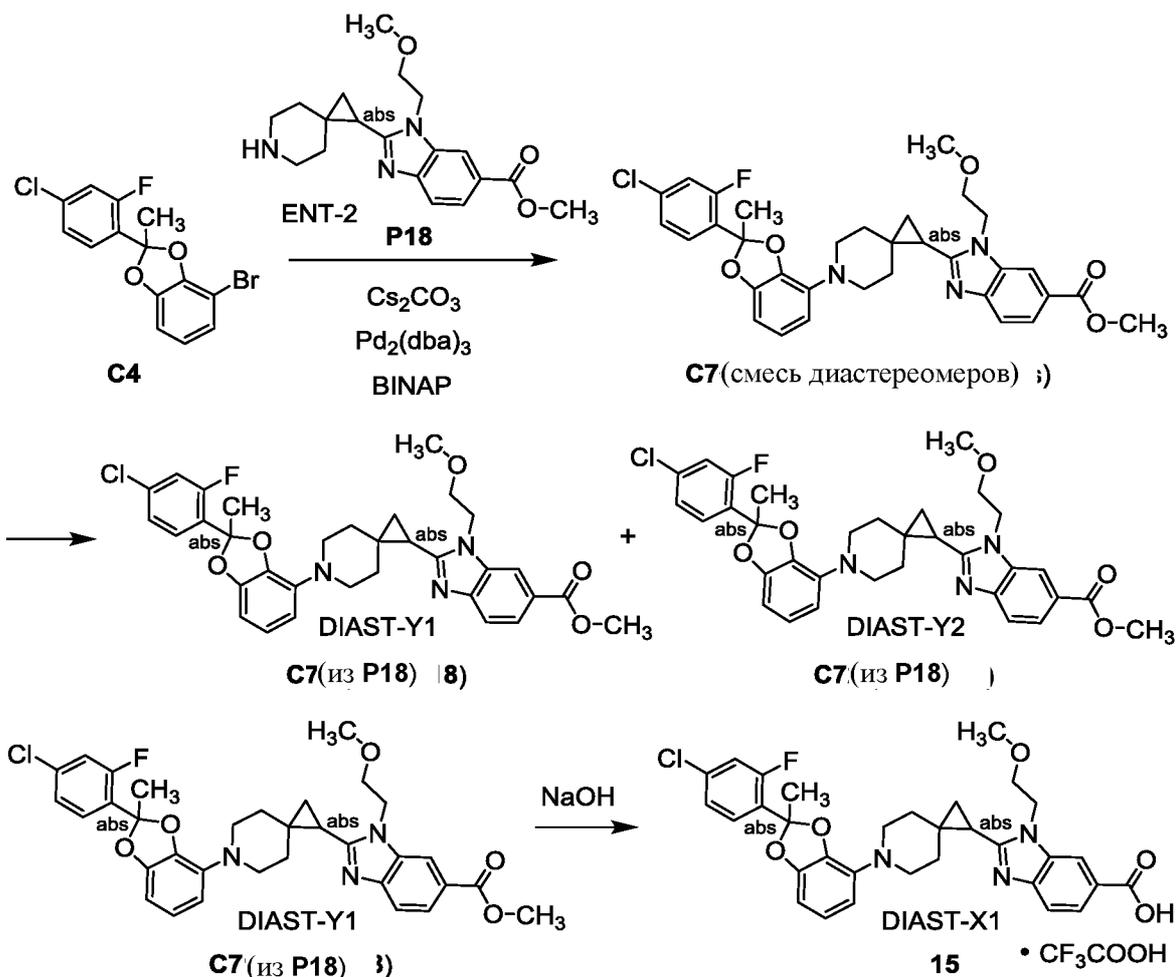
*Стадия 2. Синтез 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты (14)*

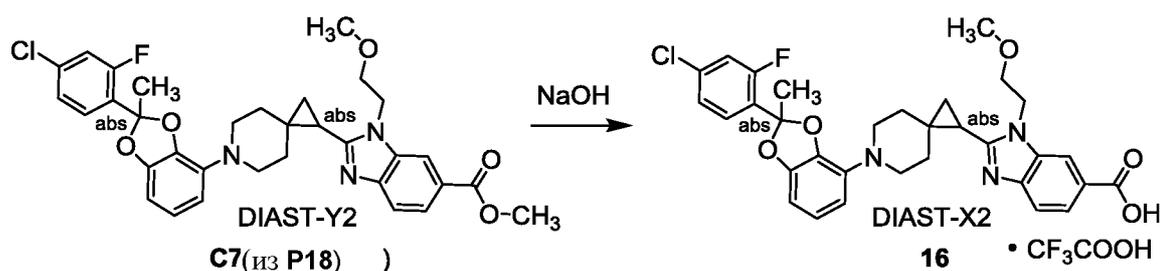
Смесь **C69** (600 мг, 1,09 ммоль) в метаноле (11 мл) нагревали до 45°C и затем обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (1 М; 2,2 мл, 2,2 ммоль). Через 24 часа реакционную смесь доводили до pH 5-6 добавлением водной лимонной кислоты (1 М; 1,1 мл) и затем разбавляли водой (10 мл). Полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и при перемешивании в течение 1 часа, после чего выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали смесью метанола и воды (1:4; 3 x 5 мл). В результате получили **14** в виде белого твердого вещества. Выход: 535 мг,

0,998 ммоль, 92%. ЖХ-МС  $m/z$  536,1♦  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7.64 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Гц, 1H), 6.81-6.70 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.73 (m, 4H).

### Примеры 15 и 16

2-{6-[2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азастиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-X1, трифторацетатная соль (15) [из P18 через C71] и 2-{6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азастиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-X2, трифторацетатная соль (16) [из P18 через C72]





*Стадия 1. Синтез метил-2-{6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азастиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (C70) [из P18]*

Смесь **P18** (240 мг, 0,699 ммоль), **C4** (275 мг, 0,800 ммоль), карбоната цезия (455 мг, 1,40 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (40,0 мг, 43,7 мкмоль) и 1,1'-бинафталин-2,2'-диилбис(дифенилфосфана) (BINAP; 52,2 мг, 83,8 мкмоль) в толуоле (5 мл) дегазировали азотом в течение 5 минут и затем перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. После препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: 1:1 петролейный эфир/этилацетат) получили **C70**, смесь диастереомеров, в виде желтого масла. Выход: 165 мг, 0,272 ммоль, 39%. ЖХ-МС  $m/z$  628,1♦ [M+Na<sup>+</sup>].

*Стадия 2. Выделение метил-2-{6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азастиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата, DIAS-T-Y1 (C71) [из P18], и метил-2-{6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азастиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоксилата, DIAS-T-Y2 (C72) [из P18]*

Разделение стереоизомеров по диоксолану в **C70** (165 мг, 0,272 ммоль) проводили, используя СФХ [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 мкм; подвижная фаза: 65:35 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым изомер был обозначен как DIAS-T-Y1 (**C71**), а элюировавшийся вторым изомер был обозначен как DIAS-T-Y2 (**C72**); оба были выделены в виде белого твердого вещества.

**C71** Выход: 55,0 мг, 90,7 мкмоль, 33%. ЖХ-МС  $m/z$  605,9♦ [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания 4,47 мин (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 4,5 мин, затем выдержка при 40% В в течение 2,5 мин; скорость потока: 2,8 мл в минуту).

**C72** Выход: 58,0 мг, 95,7 мкмоль, 35%. ЖХ-МС  $m/z$  628,0♦ [M+Na<sup>+</sup>]. Время

удерживания 4,88 мин (аналитические условия, идентичные условиям, использованным для **C71**).

*Стадия 3. Синтез 2-{6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азастиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-X1, трифторацетатной соли (**15**) [из **P18** через **C71**]*

В раствор **C71** (55,0 мг, 90,7 мкмоль) в смеси метанола (2,0 мл) и тетрагидрофурана (1,0 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (3 М; 1,0 мл, 3,0 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 20°C в течение 2 часов pH доводили до 7 добавлением 1 М соляной кислоты, и полученную смесь экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (10:1, 3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После обращенно-фазовой ЖХВД (колонка: Boston Green ODS, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 10% до 95% В) получили **15** в виде белого твердого вещества. Выход: 35,8 мг, 50,7 мкмоль, 56%. ЖХ-МС  $m/z$  592,3♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7.78 (d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7.54 (dd,  $J = 8.3, 8,3$  Гц, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.76 (dd,  $J = 8.2, 8,1$  Гц, 1H), 6.55-6.47 (m, 2H), 4.9-4.70 (m, 2H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 3.82 (t,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 1H).

*Стадия 4. Синтез 2-{6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азастиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-X2, трифторацетатной соли (**16**) [из **P18** через **C72**].*

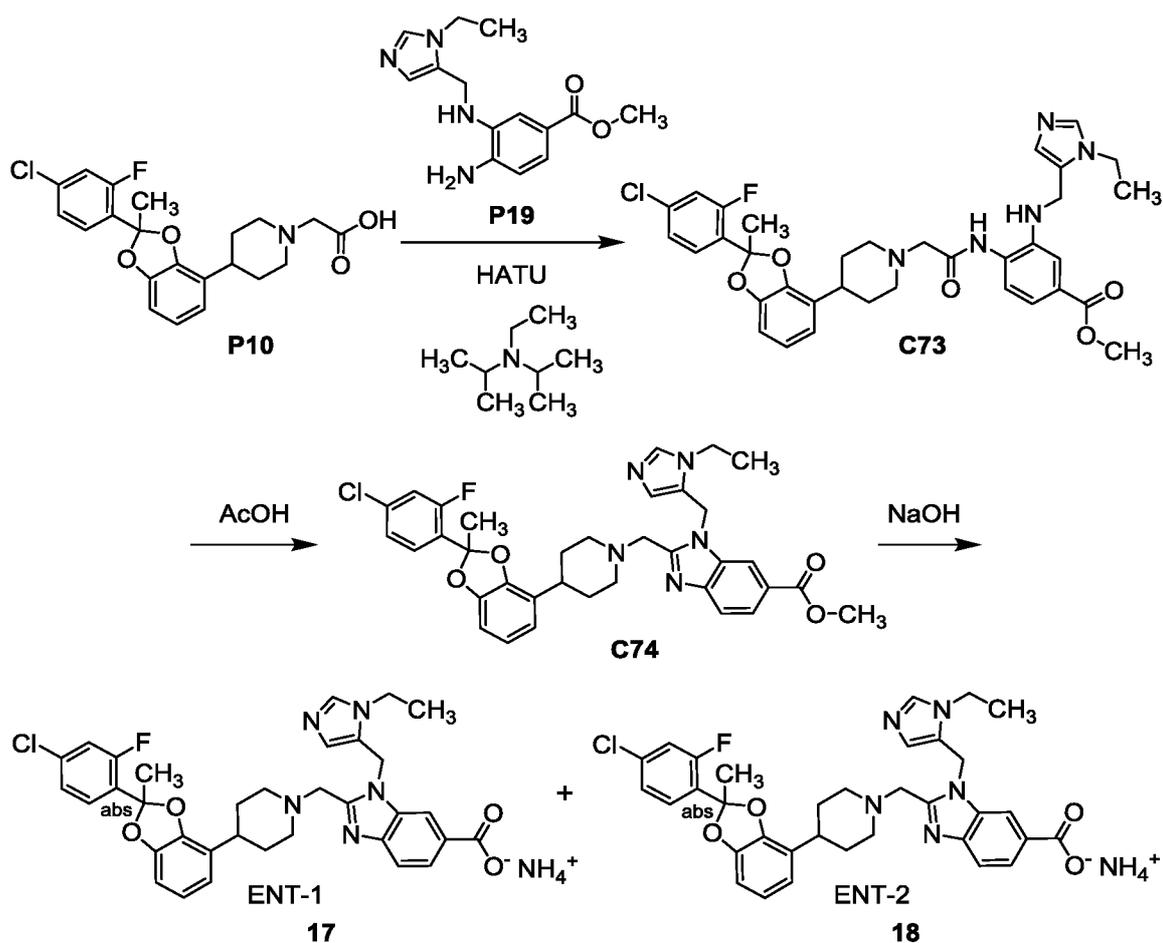
В раствор **C72** (58,0 мг, 95,7 мкмоль) в смеси метанола (2,0 мл) и тетрагидрофурана (1,0 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (3 М; 1,0 мл, 3,0 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 20°C в течение 2 часов pH доводили до 7 добавлением 1 М соляной кислотой, и полученную смесь экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (10:1, 3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После обращенно-фазовой ЖХВД (колонка: Boston Green ODS, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 35% до 95% В) получили **16** в виде белого твердого вещества. Выход: 33,4 мг, 47,3 мкмоль, 49%. ЖХ-МС  $m/z$  592,2♦ [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.53-8.50 (m, 1H), 8.25 (dd,  $J = 8.6, 1,4$  Гц, 1H),

7.80 (br d,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.4, 8,2$  Гц, 1H), 7.25 (dd,  $J = 10.8, 2,0$  Гц, 1H), 7.19 (br dd,  $J = 8.4, 2,1$  Гц, 1H), 6.77 (dd,  $J = 8.2, 8,1$  Гц, 1H), 6.55-6.50 (m, 2H), 4.9-4.72 (m, 2H, предположительный; частично скрыт пиком воды), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.41-3.3 (m, 1H, предположительный; частично скрыт пиком растворителя), 3.25 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.67 (dd,  $J = 8.3, 5,8$  Гц, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.01 (d,  $J = 1,0$  Гц, 3H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 1H).

### Примеры 17 и 18

2-({4-[2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат аммония, ENT-1 (17), и 2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат аммония, ENT-2

(18)



Стадия 1. Синтез метил-4-[(4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}ацетил)амино]-3-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]амино}бензоата (C73)

O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (566 мг,

1,49 ммоль) добавляли в смесь **P19** (340 мг, 1,24 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 10 минут. Затем добавляли раствор **P10** (503 мг, 1,24 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (615 мкл, 3,53 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (7,7 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, после чего ее вливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водным раствором хлорида аммония (3 x 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 5% метанола в этилацетате) получили **C73** в виде бледно-коричневой смолы. Выход: 316 мг, 0,477 ммоль, 38%. ЖХ-МС *m/z* 662,2♦ [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2. Синтез метил-2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата (C74)*

Раствор **C73** (316 мг, 0,477 ммоль) в уксусной кислоте (14 мл) перемешивали при 55°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли в глубоком вакууме, и остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (элюент: 10:1 дихлорметан/метанол) с получением **C74** в виде бесцветного масла. Выход: 200 мг, 0,310 ммоль, 65%. ЖХ-МС *m/z* 644,3♦ [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3. Синтез 2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилата аммония, ENT-1 (17), и 2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоксилат аммония, ENT-2 (18)*

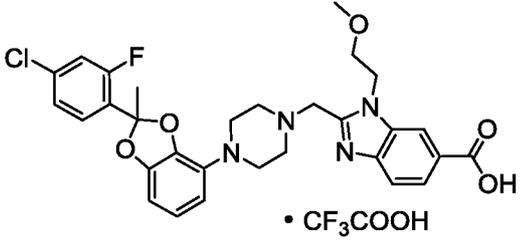
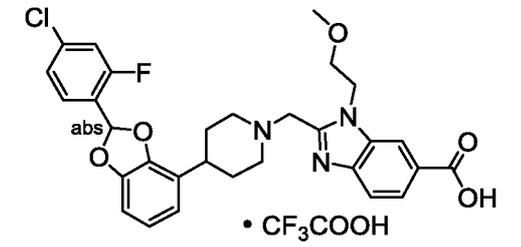
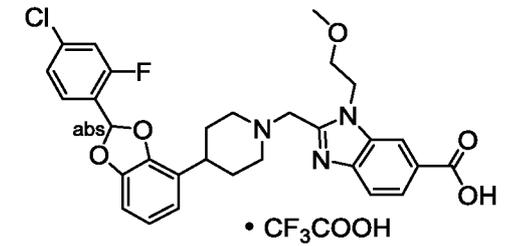
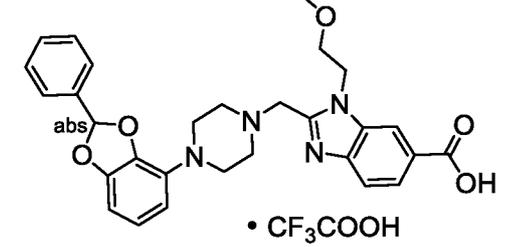
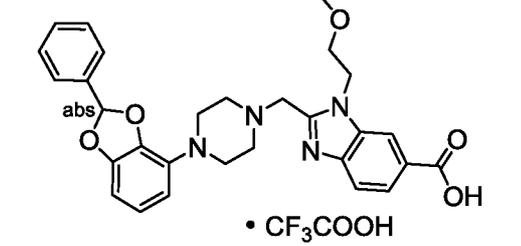
Смесь **C74** (150 мг, 0,233 ммоль) и водного раствора гидроксида натрия (2 М; 233 мкл, 0,466 ммоль) в смеси метанола (3 мл) и тетрагидрофурана (3 мл) перемешивали при 45°C в течение 16 часов. После доведения pH реакционной смеси до 7 добавлением 1 М соляной кислоты ее концентрировали в вакууме с получением смеси **17** и **18**. Эти энантиомеры разделяли методом СФХ [колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD, 10 мкм; подвижная фаза: 1:1 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым энантиомер был обозначен как ENT-1 (**17**), а элюировавшийся вторым энантиомер был обозначен как ENT-2 (**18**); оба были выделены в виде белого твердого вещества.

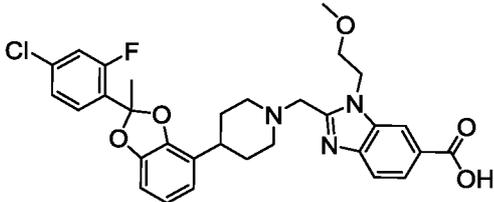
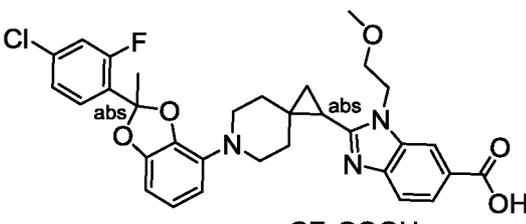
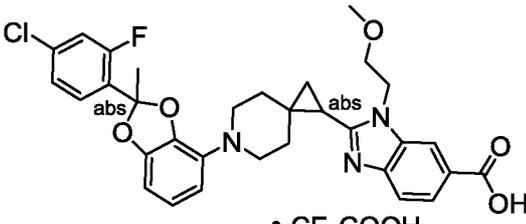
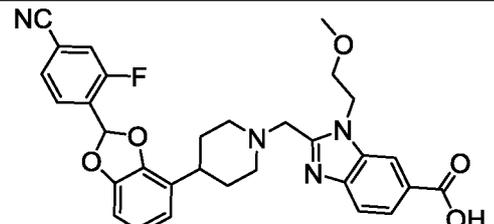
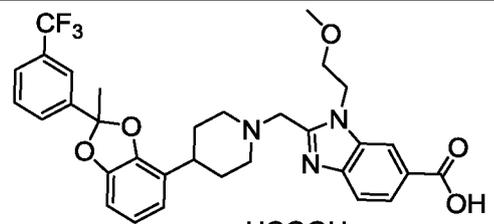
**17** Выход: 45,0 мг, 69,5 мкмоль, 30%. ЖХ-МС  $m/z$  630,3♦  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.15 (br s, 1H), 8.00 (br d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8,3, 8,3$  Гц, 1H), 7.28 (dd,  $J = 10,9, 2,0$  Гц, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Гц, 1H), 6.77 (dd, компонент системы ABC,  $J = 8,0, 7,7$  Гц, 1H), 6.69 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7,8, 1,2$  Гц, 1H), 6.67-6.60 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.12 (q,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3.89 (AB квартет,  $J_{AB} = 14,3$  Гц,  $\Delta\nu_{AB} = 6,9$  Гц, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.82-1.61 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7,3$  Гц, 3H). Время удерживания 5,66 мин (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 5,5 мин, затем выдержка при 40% В в течение 3,0 мин; скорость потока: 2,5 мл в минуту).

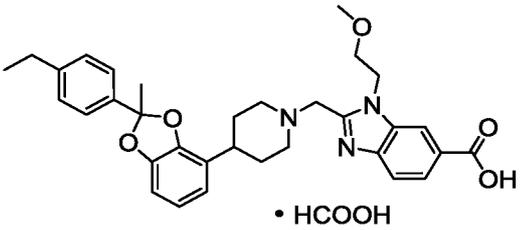
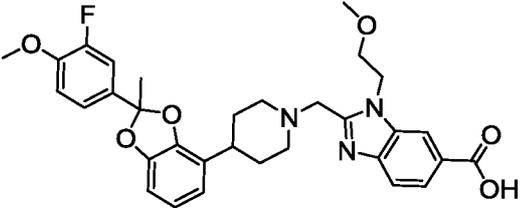
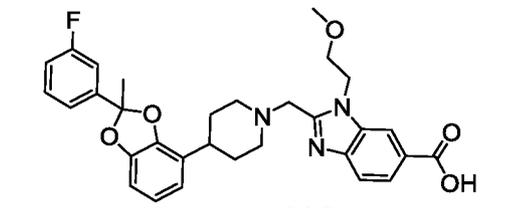
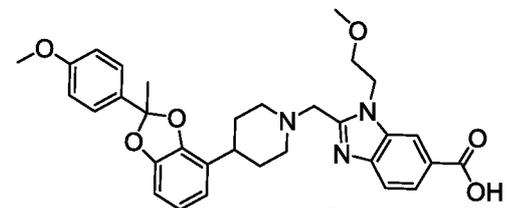
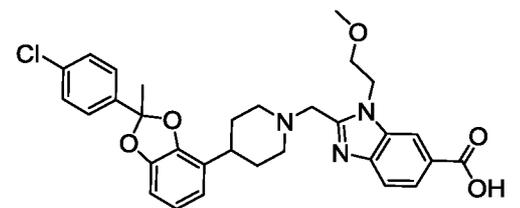
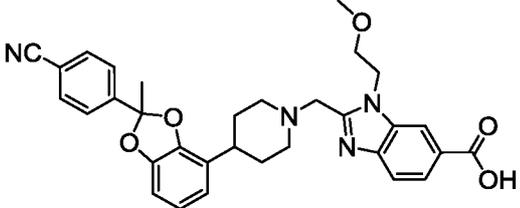
**18** Выход: 32,8 мг, 50,7 мкмоль, 22%. ЖХ-МС  $m/z$  630,3♦  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8,3, 8,3$  Гц, 1H), 7.28 (dd,  $J = 10,9, 2,0$  Гц, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Гц, 1H), 6.77 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7,8, 7,8$  Гц, 1H), 6.69 (dd, компонент системы ABC,  $J = 7,9, 1,2$  Гц, 1H), 6.67-6.60 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.12 (q,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 3.89 (AB квартет,  $J_{AB} = 14,1$  Гц,  $\Delta\nu_{AB} = 7,4$  Гц, 2H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.82-1.60 (m, 4H), 1.29 (t,  $J = 7,3$  Гц, 3H). Время удерживания 5,34 мин (условия аналитической СФХ, идентичные условиям, использованным для 17).

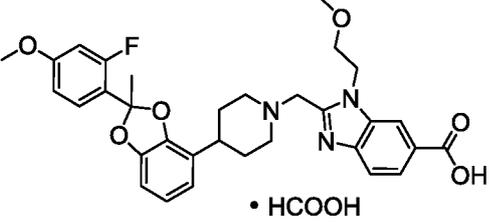
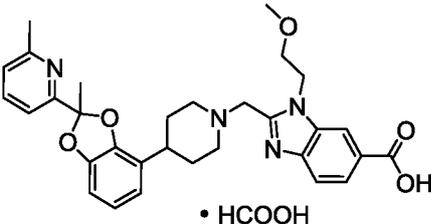
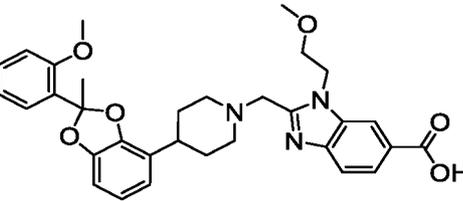
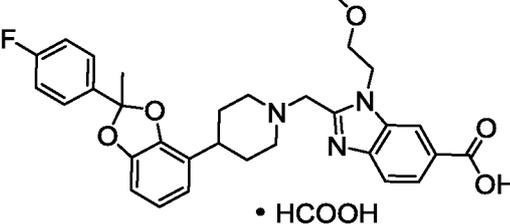
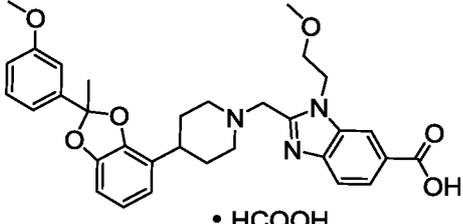
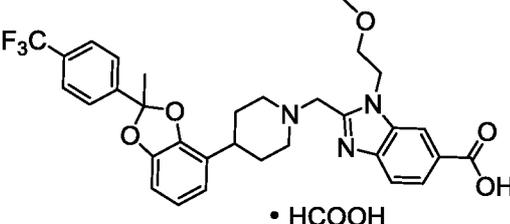
Соединения, перечисленные в Таблице 1, были получены с использованием методик, аналогичных методикам, описанным в примерах, идентифицированных в Таблице 2, с использованием соответствующего(их) промежуточного(ых) соединения(й), идентифицированного(ых) в Таблице 2. Соединения очищали, используя способы, рассмотренные в данном описании. Конечные соединения могли быть выделены в виде нейтральных соединений или в виде солей с кислотой или основанием.

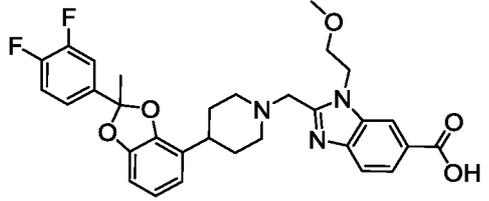
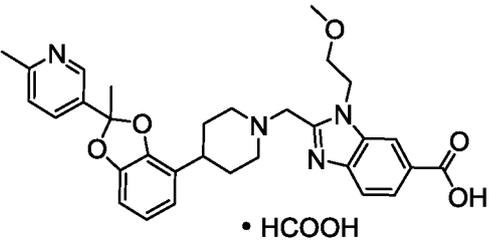
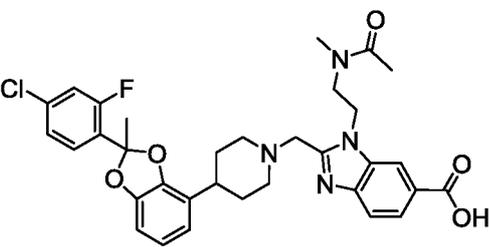
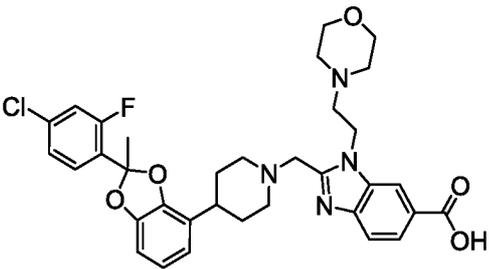
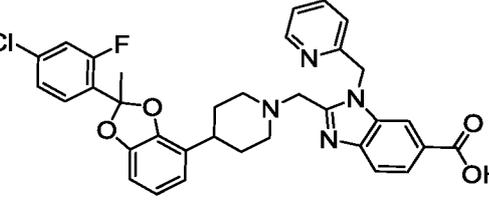
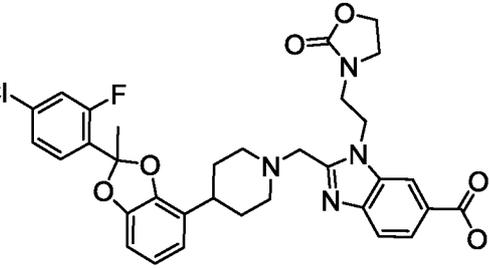
Таблица 1. Структура и название согласно IUPAC для соединений Примеров 19-102

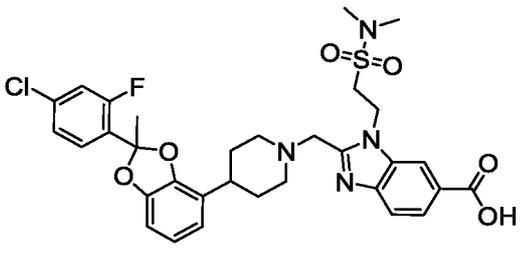
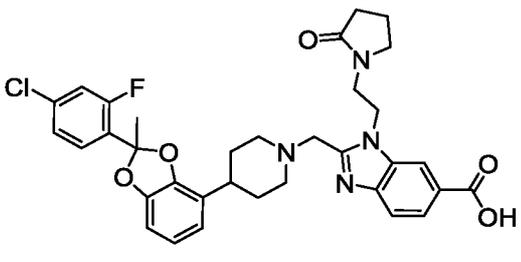
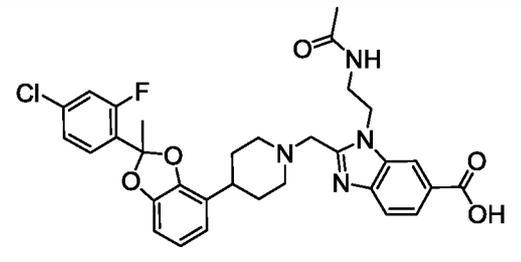
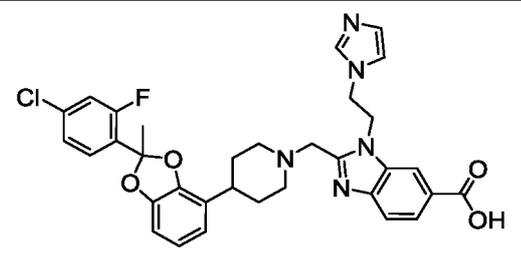
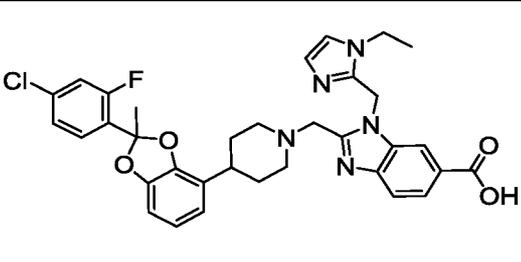
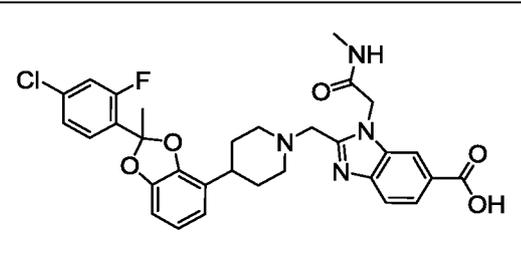
Пр. №	Структура	Название согласно IUPAC
19	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH</p>	2-((4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперазин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислоты трифторацетатная соль
20	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH ENT-X2</p>	2-((4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислоты, ENT-X2, трифторацетатная соль [из С77; примечание 1 в Таблице 2]
21	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH ENT-X1</p>	2-((4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты, ENT-X1, трифторацетатная соль, [из С76; примечание 1 в Таблице 2]
22	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH ENT-X1</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-{{4-(2-фенил-1,3-бензодиоксол-4-ил)пиперазин-1-ил}метил}-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты, ENT-X1, трифторацетатная соль [из P5]
23	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH ENT-X2</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-{{4-(2-фенил-1,3-бензодиоксол-4-ил)пиперазин-1-ил}метил}-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты, ENT-X2, трифторацетатная соль [из P6]

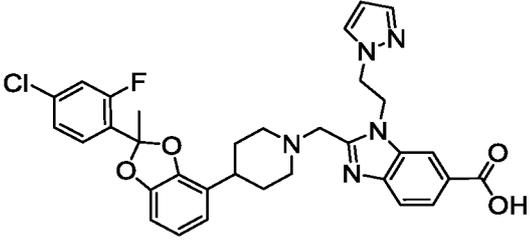
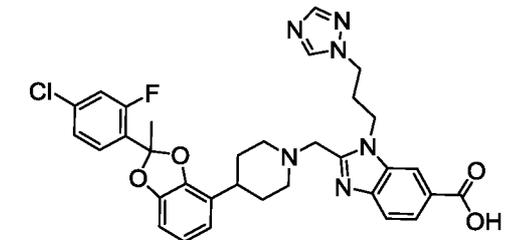
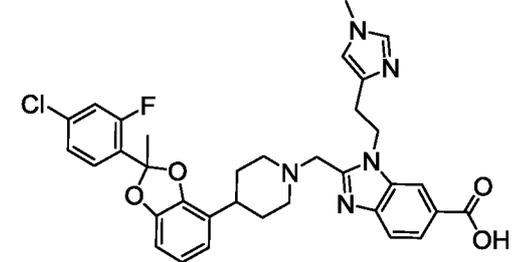
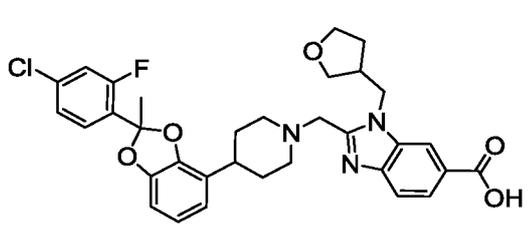
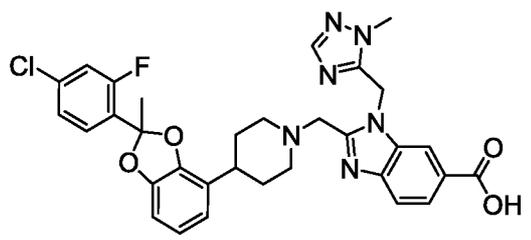
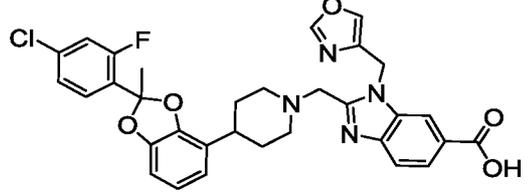
24	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH</p>	2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты трифторацетатная соль
25	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH DIAST-Z2</p>	2-{6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-Z2, трифторацетатная соль [из <b>P17</b> через <b>C79</b> ; примечание 2 в Таблице 2]
26	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH DIAST-Z1</p>	2-{6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-Z1, трифторацетатная соль [из <b>P17</b> через <b>C78</b> ; примечание 2 в Таблице 2]
27	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH</p>	2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты трифторацетатная соль
28	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-[(4-{2-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1,3-бензодиоксол-4-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль

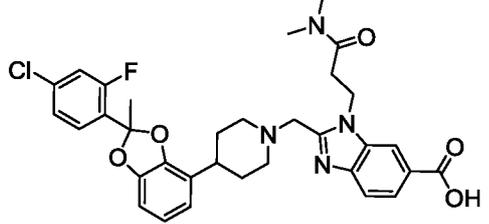
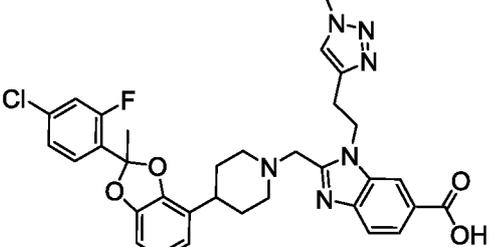
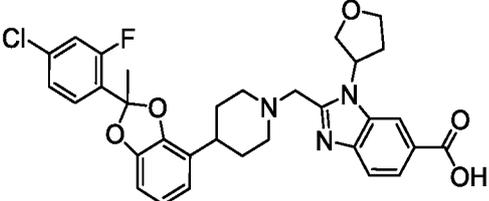
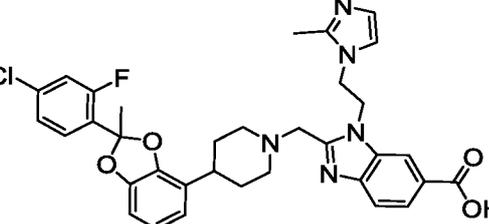
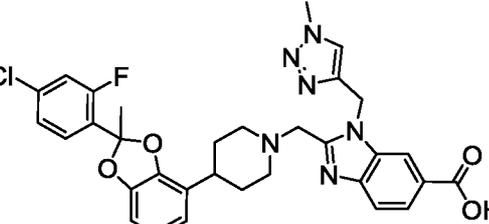
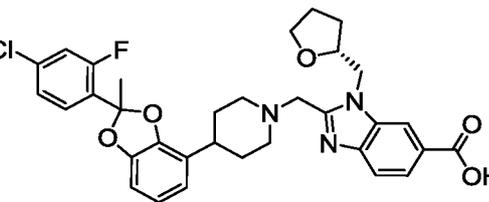
29	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	2-((4-[2-(4-этилфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
30	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	2-((4-[2-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
31	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	2-((4-[2-(3-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
32	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-((4-[2-(4-метоксифенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
33	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	2-((4-[2-(4-хлорфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
34		2-((4-[2-(4-цианофенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота

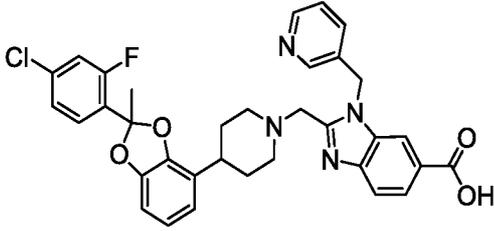
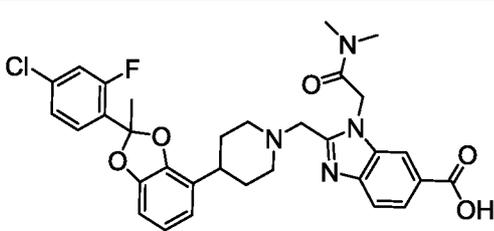
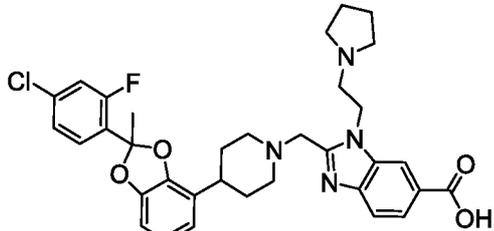
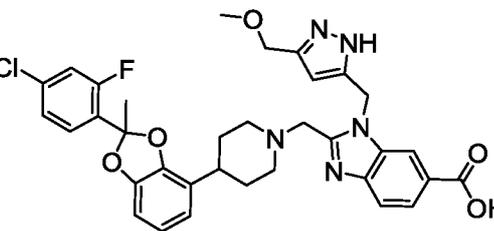
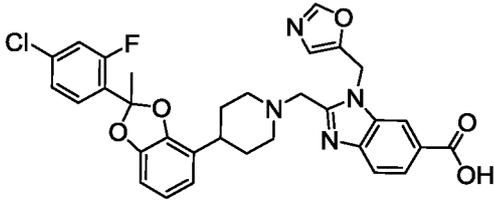
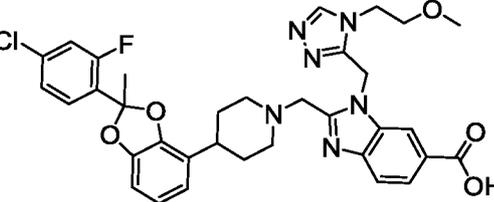
35	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	2-({4-[2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
36	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-метил-2-(6-метилпиридин-2-ил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
37		1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-(2-метоксифенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
38	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	2-({4-[2-(4-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
39	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-(3-метоксифенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
40	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-[(4-{2-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-бензодиоксол-4-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль

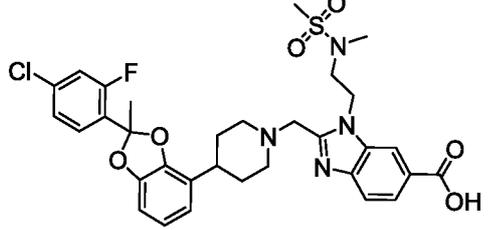
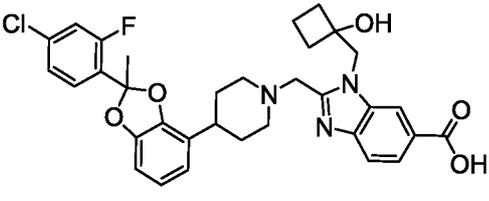
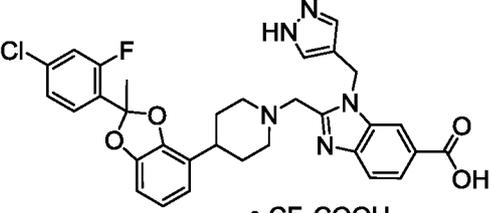
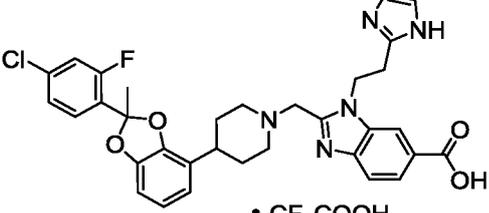
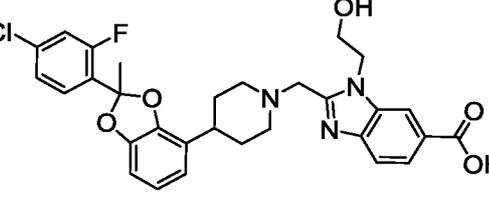
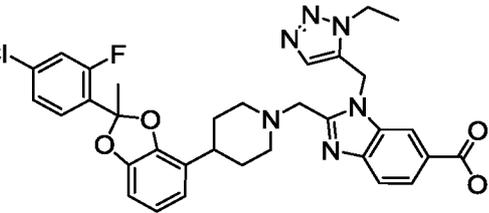
41		2-({4-[2-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
42		1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
43		1-{2-[ацетил(метил)амино]этил}-2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
44		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
45		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(пиридин-2-илметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
46		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота

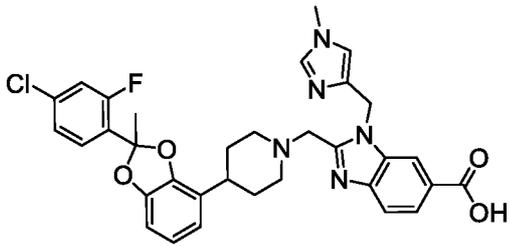
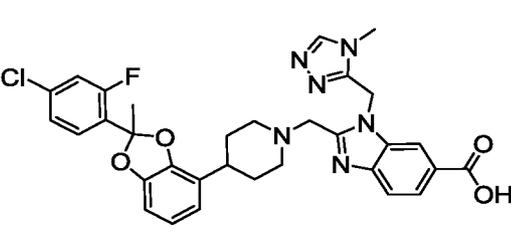
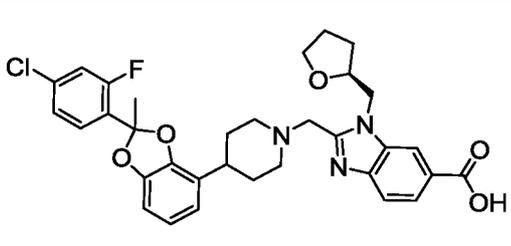
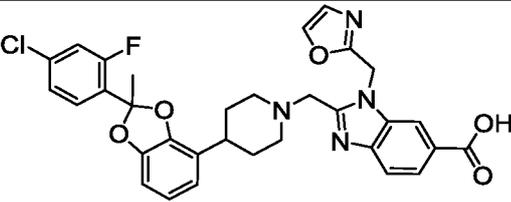
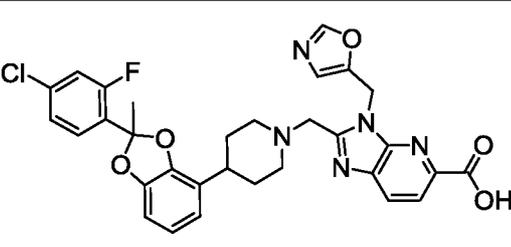
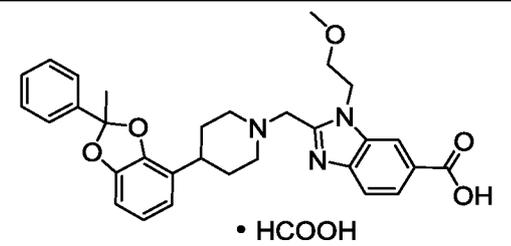
47		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(диметилсульфамоил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
48		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
49		1-[2-(ацетиламино)этил]-2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
50		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
51		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)метил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
52		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота

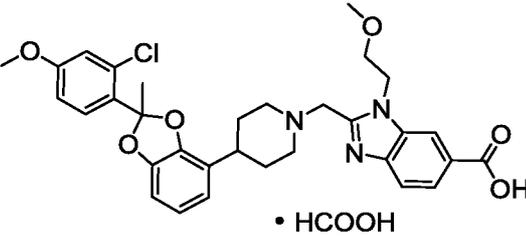
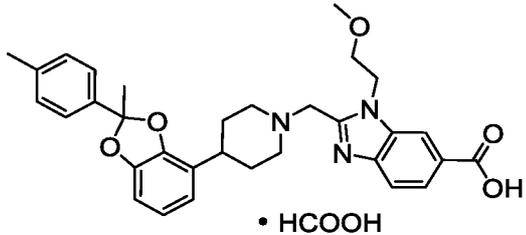
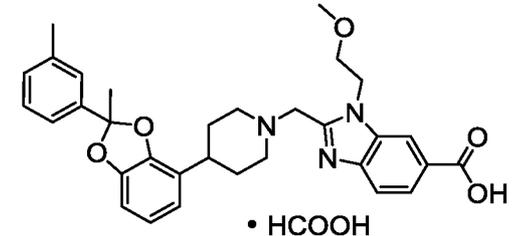
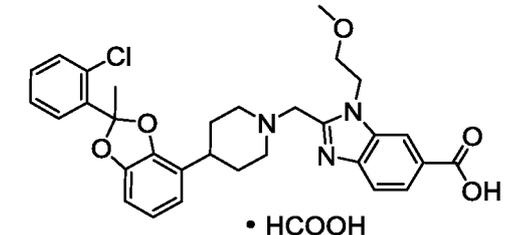
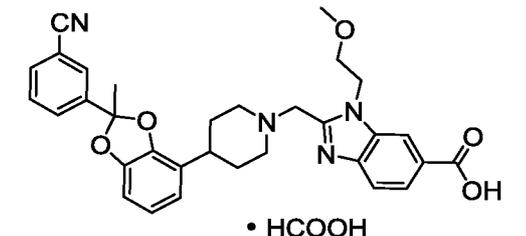
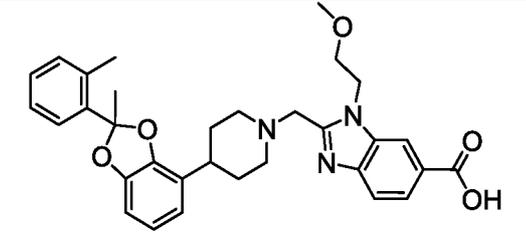
53		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
54		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[3-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)пропил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
55		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
56		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(тетрагидрофуран-3-илметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
57		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
58		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-4-илметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота

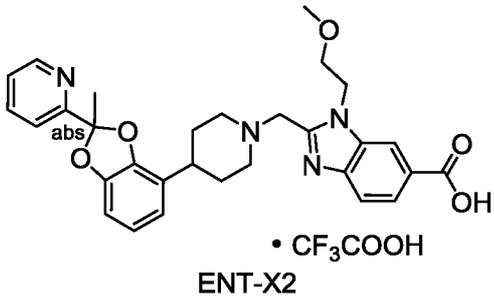
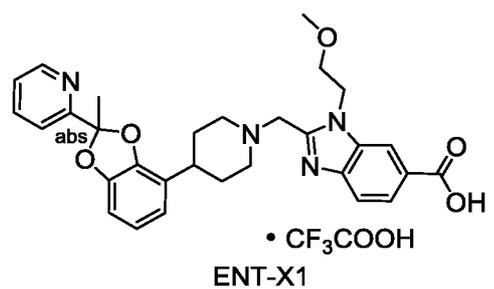
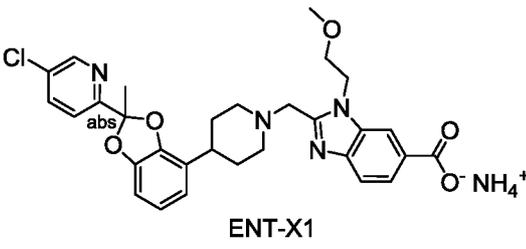
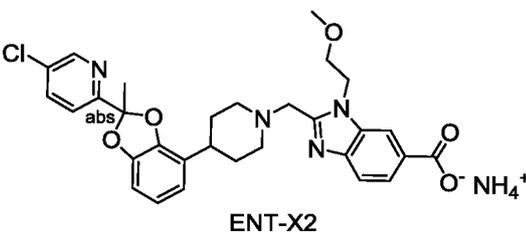
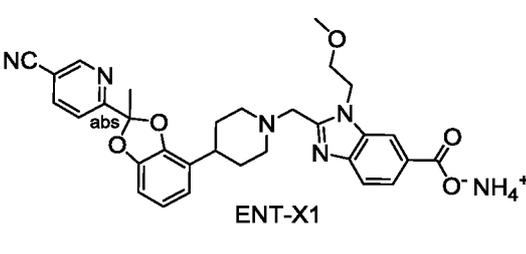
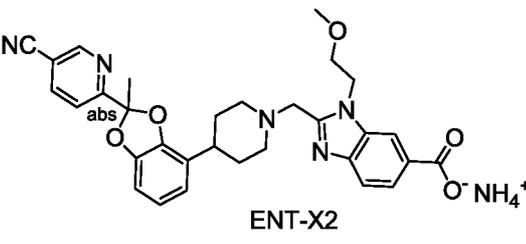
59		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[3-(диметиламино)-3-оксопропил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
60		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
61		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
62		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(2-метил-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
63		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
64		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2 <i>R</i> )-тетрагидрофуран-2-илметил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота

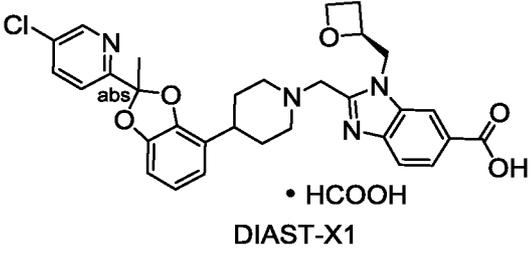
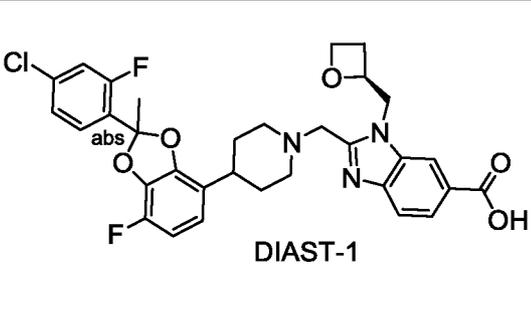
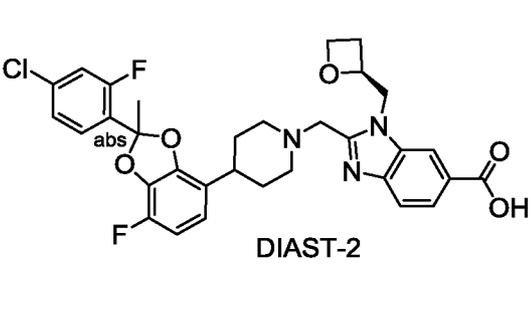
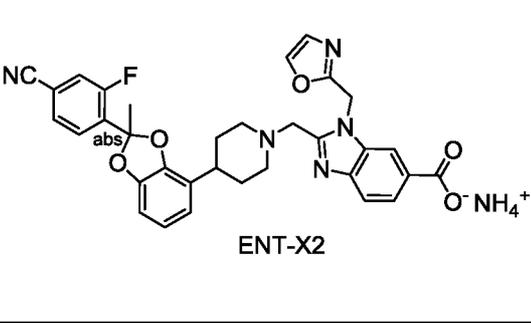
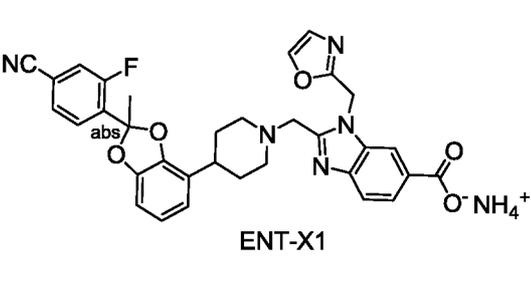
65		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(пиридин-3-илметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
66		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
67		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
68		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-{3-(метоксиметил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}метил}-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
69		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
70		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-{4-(2-метоксиэтил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил}метил}-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота

71		2-((4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-{{2-[метил(метилсульфонил)амино]этил}-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
72		2-((4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
73	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>	2-((4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1 <i>H</i> -пиразол-4-илметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты трифторацетатная соль
74	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>	2-((4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[2-(1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)этил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты трифторацетатная соль
75		2-((4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-гидроксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
76		2-((4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота

77		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
78		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(4-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
79		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2 <i>S</i> )-тетрагидрофуран-2-илметил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
80		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота
81		2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-3-(1,3-оксазол-5-илметил)-3 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-5-карбоновая кислота
82	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-{[4-(2-метил-2-фенил-1,3-бензодиоксол-4-ил)пиперидин-1-ил]метил}-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль

83	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	2-({4-[2-(2-хлор-4-метоксифенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
84	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-метил-2-(4-метилфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
85	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-метил-2-(3-метилфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
86	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	2-({4-[2-(2-хлорфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
87	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	2-({4-[2-(3-цианофенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль
88	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-метил-2-(2-метилфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты формиатная соль

89	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH ENT-X2</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-метил-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты, ENT-X2, трифторацетатная соль [из <b>C81</b> ; примечание 7 в Таблице 2]
90	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH ENT-X1</p>	1-(2-метоксиэтил)-2-({4-[2-метил-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты, ENT-X1, трифторацетатная соль [из <b>C80</b> ; примечание 7 в Таблице 2]
91	 <p style="text-align: center;">ENT-X1</p>	2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоксилат аммония, ENT-X1 [из <b>P8</b> ]
92	 <p style="text-align: center;">ENT-X2</p>	2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоксилат аммония, ENT-X2 [из <b>P9</b> ]
93	 <p style="text-align: center;">ENT-X1</p>	2-({4-[2-(5-цианопиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоксилат аммония, ENT-X1 [из <b>P8</b> ]
94	 <p style="text-align: center;">ENT-X2</p>	2-({4-[2-(5-цианопиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоксилат аммония, ENT-X2 [из <b>P9</b> ]

95	 <p style="text-align: center;">• HCOOH DIAST-X1</p>	2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2 <i>S</i> )-оксетан-2-илметил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота, DIAST-X1 [из <b>P8</b> ]
96	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2 <i>S</i> )-оксетан-2-илметил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота, DIAST-1 [примечание 10 в Таблице 2]
97	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2 <i>S</i> )-оксетан-2-илметил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновая кислота, DIAST-2 [примечание 10 в Таблице 2]
98	 <p style="text-align: center;">ENT-X2</p>	2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоксилат аммония, ENT-X2 [из <b>C83</b> ; примечание 12 в Таблице 2]
99	 <p style="text-align: center;">ENT-X1</p>	2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоксилат аммония, ENT-X1 [из <b>C82</b> ; примечание 12 в Таблице 2]

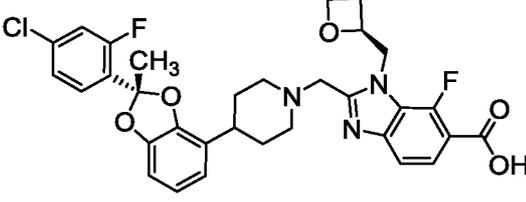
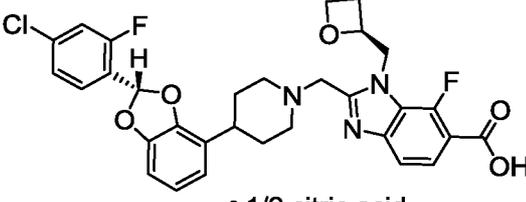
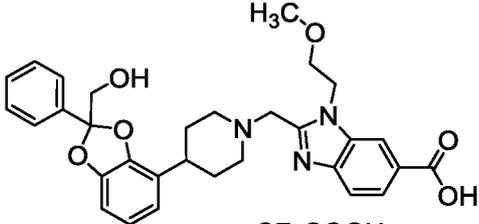
100	 <p>• 1/2 citric acid</p>	2-((4-[(2 <i>S</i> )-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-7-фтор-1-[(2 <i>S</i> )-оксетан-2-илметил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты гемицитратная соль [из <b>P3</b> ]
101	 <p>• 1/2 citric acid</p>	2-((4-[(2 <i>S</i> )-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-7-фтор-1-[(2 <i>S</i> )-оксетан-2-илметил]-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты гемицитратная соль [из <b>C48</b> ]
102	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>	2-((4-[2-(гидроксиметил)-2-фенил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоновой кислоты трифторацетатная соль

Таблица 2. Способ получения и физико-химические данные для соединений

## Примеров 19-102

Пр. №	Способ	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ; масс-спектр, зарегистрированный ион <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> или ЖХВД время удерживания; масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
19	<b>Примеры 15 и 16; C4, P12</b>	8.39 (br s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.3, 8,3 Гц, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 10.9, 2,1 Гц, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2,0 Гц, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.1, 8,1 Гц, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.66 (t, <i>J</i> = 4,9 Гц, 2H), 3.77 (t, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H), 3.59-3.43 (m, 8H), 3.30 (s, 3H <sup>^</sup> ), 2.05 (s, 3H); 581,0
20	<b>Примеры 4 и 5<sup>1</sup>; C43, P11</b>	8.34-8.31 (m, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1,5 Гц, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.0, 8,0 Гц, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1,9 Гц,

		1H), 7.31 (dd, $J = 8.4$ , 1,8 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.90 (dd, компонент системы ABC, $J = 8.9$ , 6,6 Гц, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.60 (br t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.74 (dd, $J = 5.3$ , 4,2 Гц, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.37-2.12 (m, 4H); 566,0♦
21	<b>Примеры 4 и 5<sup>1</sup>; С43, P11</b>	8.32 (dd, $J = 1.6$ , 0,7 Гц, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5$ , 1,5 Гц, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.5$ , 0,7 Гц, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.1$ , 7,9 Гц, 1H), 7.36 (dd, $J = 10.2$ , 2,0 Гц, 1H), 7.31 (br dd, $J = 8.3$ , 1,8 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.90 (dd, компонент системы ABC, $J = 8.8$ , 6,7 Гц, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.60 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3.90 (br d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 3.74 (dd, $J = 5.3$ , 4,2 Гц, 2H), 3.38 (br dd, $J = 12.6$ , 12,5 Гц, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (tt, $J = 11.9$ , 4,0 Гц, 1H), 2.37-2.11 (m, 4H); 566,0♦
22	<b>Примеры 1 и 2; P12, P5</b>	8.37 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5$ , 1,5 Гц, 1H), 7.79 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.1$ , 8,1 Гц, 1H), 6.61 (dd, $J = 7.9$ , 0,9 Гц, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.4$ , 0,9 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.64 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3.75 (dd, $J = 5.4$ , 4,3 Гц, 2H), 3.61-3.44 (m, 8H), 3.28 (s, 3H); 515,1
23	<b>Примеры 1 и 2; P12, P6</b>	8.37 (br s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.6$ , 1,5 Гц, 1H), 7.79 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.2$ , 8,1 Гц, 1H), 6.61 (br d, $J = 8$ Гц, 1H), 6.59 (br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.64 (t, $J = 4,9$ Гц, 2H), 3.75 (t, $J = 4,9$ Гц, 2H), 3.59-3.43 (m, 8H), 3.29 (s, 3H); 515,1
24	<b>Примеры 4 и 5; С13, P11</b>	8.33 (dd, $J = 1.5$ , 0,6 Гц, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5$ , 1,5 Гц, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.5$ , 0,5 Гц, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.4$ , 8,3 Гц, 1H), 7.29 (dd, $J = 10.9$ , 2,0 Гц, 1H), 7.22 (ddd, $J = 8.4$ , 2,0, 0,7 Гц, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.63 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.75 (dd, $J = 5.3$ , 4,2 Гц, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.31 (s, 3H <sup>^</sup> ), 3.10 (tt, $J = 12.0$ , 4,1 Гц, 1H), 2.36-2.10 (m, 4H), 2.05 (d, $J = 1,0$ Гц, 3H); 580,1♦
25	<b>Примеры 15 и 16<sup>2</sup>; С4, P17</b>	8.51 (dd, $J = 1.5$ , 0,7 Гц, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.6$ , 1,4 Гц, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.6$ , 0,7 Гц, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.3$ , 8,3 Гц, 1H), 7.25 (dd, $J = 10.8$ , 2,0 Гц, 1H), 7.19 (ddd, $J = 8.4$ , 2,0, 0,7 Гц, 1H), 6.80-6.73

		(m, 1H), 6.55-6.50 (m, 2H), 4.9-4.73 (m, 2H <sup>^</sup> ), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.41-3.3 (m, 1H <sup>^</sup> ), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 1,0$ Гц, 3H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.31 (br d, $J = 13$ Гц, 1H); 592,3♦
26	<b>Примеры 15 и 16<sup>2</sup>; С4, Р17</b>	8.53-8.50 (m, 1H), 8.26 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7.55 (dd, $J = 8,3, 8,2$ Гц, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 8,3, 7,9$ Гц, 1H), 6.52 (br d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6.51 (br d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4.9-4.74 (m, 2H <sup>^</sup> ), 3.83 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.01 (br s, 3H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 1H); 592,3♦
27	<b>Примеры 4 и 5<sup>3</sup>; Р11</b>	8.32 (br s, 1H), 8.02 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.73 (br d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7.67 (br d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.61 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3.87 (br d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 3.74 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3.39-3.3 (m, 2H <sup>^</sup> ), 3.29 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.35-2,10 (m, 4H); 557,1
28	<b>Пример 11; Р14</b>	3,08 мин <sup>4</sup> ; 596
29	<b>Пример 11; Р14</b>	3,12 мин <sup>4</sup> ; 556
30	<b>Пример 11; Р14</b>	2,90 мин <sup>4</sup> ; 576
31	<b>Пример 11; Р14</b>	2,92 мин <sup>4</sup> ; 546
32	<b>Пример 11; Р14</b>	2,88 мин <sup>4</sup> ; 558
33	<b>Пример 11; Р14</b>	3,04 мин <sup>4</sup> ; 562
34	<b>Пример 11; Р14</b>	2,99 мин <sup>5</sup> ; 553
35	<b>Пример 11; Р14</b>	2,92 мин <sup>4</sup> ; 576
36	<b>Пример 11; Р14</b>	2,81 мин <sup>5</sup> ; 543
37	<b>Пример 11; Р14</b>	2,90 мин <sup>4</sup> ; 558
38	<b>Пример 11; Р14</b>	2,91 мин <sup>4</sup> ; 546
39	<b>Пример 11; Р14</b>	2,89 мин <sup>4</sup> ; 558
40	<b>Пример 11; Р14</b>	3,11 мин <sup>4</sup> ; 596
41	<b>Пример 11; Р14</b>	2,97 мин <sup>4</sup> ; 564

42	<b>Пример 11; P14</b>	2,40 мин <sup>5</sup> ; 543
43	<b>Пример 12; P10</b>	2,70 мин <sup>4</sup> ; 621
44	<b>Пример 12; P10</b>	2,49 мин <sup>4</sup> ; 635
45	<b>Пример 12; P10</b>	2,79 мин <sup>4</sup> ; 613
46	<b>Пример 12; P10</b>	2,71 мин <sup>4</sup> ; 635
47	<b>Пример 12; P10</b>	2,85 мин <sup>4</sup> ; 657
48	<b>Пример 12; P10</b>	2,71 мин <sup>4</sup> ; 633
49	<b>Пример 12; P10</b>	2,66 мин <sup>4</sup> ; 607
50	<b>Пример 12; P10</b>	2,43 мин <sup>4</sup> ; 616
51	<b>Пример 12; P10</b>	2,74 мин <sup>4</sup> ; 630
52	<b>Пример 12; P10</b>	2,73 мин <sup>4</sup> ; 593
53	<b>Пример 12; P10</b>	2,79 мин <sup>4</sup> ; 616
54	<b>Пример 12; P10</b>	2,67 мин <sup>4</sup> ; 631
55	<b>Пример 12; P10</b>	2,44 мин <sup>4</sup> ; 630
56	<b>Пример 12; P10</b>	2,77 мин <sup>4</sup> ; 606
57	<b>Пример 12; P10</b>	2,72 мин <sup>4</sup> ; 617
58	<b>Пример 12; P10</b>	2,78 мин <sup>4</sup> ; 603
59	<b>Пример 12; P10</b>	2,82 мин <sup>4</sup> ; 621
60	<b>Пример 12; P10</b>	2,74 мин <sup>4</sup> ; 631
61	<b>Пример 12; P10</b>	2,76 мин <sup>4</sup> ; 592
62	<b>Пример 12; P10</b>	2,45 мин <sup>4</sup> ; 630
63	<b>Пример 12; P10</b>	2,78 мин <sup>4</sup> ; 617
64	<b>Пример 12; P10</b>	2,84 мин <sup>4</sup> ; 606
65	<b>Пример 12; P10</b>	2,56 мин <sup>4</sup> ; 613
66	<b>Пример 12; P10</b>	2,75 мин <sup>4</sup> ; 607
67	<b>Пример 12; P10</b>	2,48 мин <sup>4</sup> ; 619
68	<b>Пример 12; P10</b>	2,75 мин <sup>4</sup> ; 646
69	<b>Пример 12; P10</b>	2,73 мин <sup>4</sup> ; 603
70	<b>Пример 12; P10</b>	2,86 мин <sup>5</sup> ; 661
71	<b>Пример 12; P10</b>	2,77 мин <sup>4</sup> ; 657
72	<b>Пример 12; P10</b>	2,79 мин <sup>4</sup> ; 606
73	<b>Пример 12; P10</b>	2,70 мин <sup>4</sup> ; 602

74	<b>Пример 12; P10</b>	2,45 мин <sup>4</sup> ; 616
75	<b>Пример 13; P10</b>	2,92 мин <sup>4</sup> ; 566
76	<b>Пример 13; P10</b>	2,99 мин <sup>4</sup> ; 631
77	<b>Пример 13; P10</b>	2,94 мин <sup>4</sup> ; 616
78	<b>Пример 13; P10</b>	3,08 мин <sup>5</sup> ; 617
79	<b>Пример 13; P10</b>	3,09 мин <sup>4</sup> ; 606
80	<b>Пример 13; P10</b>	3,02 мин <sup>4</sup> ; 603
81	<b>Пример 13; P10</b>	3,10 мин <sup>5</sup> ; 604
82	<b>Пример 11; P14</b>	2,87 мин <sup>4</sup> ; 528
83	<b>Пример 11; P14</b>	3,00 мин <sup>4</sup> ; 592
84	<b>Пример 11; P14</b>	2,99 мин <sup>4</sup> ; 542
85	<b>Пример 11; P14</b>	2,98 мин <sup>4</sup> ; 542
86	<b>Пример 11; P14</b>	2,97 мин <sup>4</sup> ; 562
87	<b>Пример 11; P14</b>	2,97 мин <sup>5</sup> ; 553
88	<b>Пример 11; P14</b>	2,90 мин <sup>4</sup> ; 542
89	<b>Примеры 4 и 5<sup>6,7</sup>; P11</b>	8.63 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9$ Гц, 1H), 8.34 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Гц, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Гц, 1H), 7.90 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Гц, 1H), 7.74 (ddd, $J = 7.9, 1.1, 1.0$ Гц, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.2$ Гц, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.63 (t, $J = 4.8$ Гц, 2H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.75 (dd, $J = 5.3, 4.2$ Гц, 2H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.41-2.20 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H); 529,3
90	<b>Примеры 4 и 5<sup>6,7</sup>; P11</b>	8.63 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9$ Гц, 1H), 8.34 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Гц, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Гц, 1H), 7.90 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Гц, 1H), 7.73 (ddd, $J = 8.0, 1.1, 1.0$ Гц, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.2$ Гц, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.63 (t, $J = 4.9$ Гц, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.75 (t, $J = 4.8$ Гц, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.32 (s, 3H <sup>^</sup> ), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.40-2.19 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H); 529,3
91	<b>Примеры 6 и 7;</b>	8.59 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.26 (d, $J = 1.4$ Гц, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.5,$

	<b>P8, P11</b>	1,5 Гц, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.5$ , 2,5 Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.67 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (t, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.98-1.77 (m, 4H); 563,3♦
92	<b>Примеры 6 и 7; P9, P11</b>	8.59 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8.26 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.5$ , 1,5 Гц, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.5$ , 2,5 Гц, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 2H), 4.67 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (t, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.76 (tt, $J = 11.8$ , 4 Гц, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 4H); 563,3♦
93	<b>Примеры 8 и 9<sup>8</sup>; P8, P11</b>	8.97 (dd, $J = 2.1$ , 0,9 Гц, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.2$ , 2,1 Гц, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.5$ , 1,5 Гц, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.3$ , 0,9 Гц, 1H), 7.64 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 2H), 4.68 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.96-1.76 (m, 4H); 554,4
94	<b>Примеры 8 и 9<sup>8</sup>; P9, P11</b>	8.97 (dd, $J = 2.2$ , 0,9 Гц, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.2$ , 2,1 Гц, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.4$ , 1,4 Гц, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.2$ , 0,9 Гц, 1H), 7.64 (br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 4.68 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.96-1.76 (m, 4H); 554,4
95	<b>Пример 10; P8, P15</b>	8.61 (dd, $J = 2.5$ , 0,7 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 1.6$ , 0,7 Гц, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.5$ , 1,5 Гц, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.5$ , 2,5 Гц, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.5$ , 0,6 Гц, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.5$ , 0,7 Гц, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.9-4.83 (m, 1H <sup>^</sup> ), 4.71 (dd, $J = 15.4$ , 2,6 Гц, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.48 (ddd, $J = 9.2$ , 6.0, 5,9 Гц, 1H), 4.03 (AB кваттет, $J_{AB} = 13,9$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 49,7$ Гц, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.79 (m, 4H); 574,9♦

96	<b>Примеры 6 и 7<sup>9,10</sup>, P15</b>	7,01 мин <sup>11</sup> ; 610,5♦
97	<b>Примеры 6 и 7<sup>9,10</sup>, P15</b>	7,89 мин <sup>11</sup> ; 610,5♦
98	<b>C54<sup>12</sup></b>	8.25-8.23 (m, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J = 0.9$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.9, 7.6$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.64 (dd, $J = 10.6, 1.5$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J = 0.9$ Гц, 1H), 6.78 (dd, компонент системы ABC, $J = 7.9, 7.8$ Гц, 1H), 6.70 (dd, компонент системы ABC, $J = 7.8, 1.2$ Гц, 1H), 6.66 (br d, компонент системы ABC, $J = 7.9$ Гц, 1H), 5.94 (AB кваттет, $J_{AB} = 17.2$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 6.5$ Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.05 (br s, 3H), 1.80-1.58 (m, 4H); 594,3
99	<b>C54<sup>12</sup></b>	8.23 (d, $J = 1.4$ Гц, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J = 0.9$ Гц, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.9, 7.6$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.64 (dd, $J = 10.6, 1.5$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J = 0.9$ Гц, 1H), 6.78 (dd, компонент системы ABC, $J = 7.8, 7.8$ Гц, 1H), 6.70 (dd, компонент системы ABC, $J = 7.8, 1.2$ Гц, 1H), 6.66 (br d, компонент системы ABC, $J = 7.9$ Гц, 1H), 5.94 (AB кваттет, $J_{AB} = 17.1$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 6.6$ Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.05 (br s, 3H), 1.80-1.58 (m, 4H); 594,3
100	<b>Пример 7, свободная кислота<sup>13</sup>, P3, C29</b>	характеристические пики: 7.80 (dd, $J = 8.5, 6.6$ Гц, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 8.3$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.28 (dd, $J = 10.9, 2.0$ Гц, 1H), 7.21 (br dd, $J = 8.4, 2.0$ Гц, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 5.32-5.23 (m, 1H), 4.99 (dd, $J = 15.5, 7.1$ Гц, 1H), 4.79 (dd, $J = 15.6, 2.8$ Гц, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.47 (ddd, $J = 9.1, 6.0, 6.0$ Гц, 1H), 4.31 (AB кваттет, $J_{AB} = 14.4$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 33.3$ Гц, 2H), 3.40 (br d, $J = 11.9$ Гц, 1H), 2.92-2.65 (m, 4H), 2.82 (AB кваттет, $J_{AB} = 15.5$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 37.5$ Гц, 2H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.13-1.87 (m, 4H), 2.04 (s, 3H); 610,0♦
101	<b>Пример 5, свободная</b>	характеристические пики: 7.79 (dd, $J = 8.5, 6.6$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.35 (dd, $J = 10.2, 1.9$

	<b>кислота<sup>13</sup>; С48, С29</b>	Гц, 1H), 7.30 (br d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.82-6.74 (m, 2H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.95 (dd, $J = 15,4$ , 7,1 Гц, 1H), 4.77 (br d, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.44 (ddd, $J = 9,1$ , 5,9, 5,9 Гц, 1H), 4.28 (AB кваттет, $J_{AB} = 14,4$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 31,7$ Гц, 2H), 3.37 (br d, $J = 12,3$ Гц, 1H <sup>^</sup> ), 2.92-2.61 (m, 4H), 2.82 (AB кваттет, $J_{AB} = 15,6$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 37,1$ Гц, 2H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.12-1.89 (m, 4H); 596,1♦
102	<b>Примеры 4 и 5<sup>14</sup>; P11</b>	8.34 (dd, $J = 1,6$ , 0,7 Гц, 1H), 8.04 (dd, $J = 8,5$ , 1,5 Гц, 1H), 7.80 (dd, $J = 8,5$ , 0,7 Гц, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.74 (dd, $J = 7,2$ , 2,0 Гц, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.63 (t, $J = 4,7$ Гц, 2H), 4.01-3.91 (m, 4H), 3.76 (dd, $J = 5,3$ , 4,2 Гц, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H); 544,2

^площадь расчетная, пик частично скрыт пиком воды

^^площадь расчетная, пик частично скрыт пиком растворителя

♦наблюдалась картина с пиками изотопов хлора

1. Рацемический метиловый эфир [метил-2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоксилат] разделяли на составляющие его энантиомеры методом СФХ [колонка: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 5 мкм; подвижная фаза: 7:3 диоксид углерода/(2-пропанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым энантиомер, ENT-1 (**C76**), использовали в синтезе соединения **Примера 21**, а элюировавшийся вторым энантиомер, ENT-2 (**C77**), превращали в соединение **Примера 20**. **C76** время удерживания: 5,72 мин (колонка: Chiral Technologies Chiralpak OD-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: 2-пропанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 5,5 мин, затем выдержка при 40% В в течение 3,0 мин; скорость потока: 2,5 мл в минуту). **C77** время удерживания: 6,01 мин (условия аналитической СФХ, идентичные условиям, использованным для **C76**).

2. Метиловый эфир (метил-2-{6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил}-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоксилат), полученный в результате связывания **C4** и **P17**, разделяли на составляющие его компоненты по диоксолану методом СФХ [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD,

10 мкм; подвижная фаза: 65:35 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым изомер, DIAST-1 (**C78**), превращали в соединение **Примера 26**; по результатам изучения данных  $^1\text{H}$  ЯМР это вещество представляло собой энантиомер соединения **Примера 15**. Элюировавшийся вторым изомер, DIAST-2 (**C79**), использовали в синтезе соединения **Примера 25**; по результатам изучения данных  $^1\text{H}$  ЯМР это вещество представляло собой энантиомер соединения **Примера 16**. **C78** время удерживания: 3,60 мин (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 4,5 мин, затем выдержка при 40% В в течение 2,5 мин; скорость потока: 2,8 мл в минуту). **C79** время удерживания: 3,82 мин (условия аналитической СФХ, идентичные условиям, использованным для **C78**).

3. 4-(4-Бром-1,3-бензодиоксол-2-ил)-3-фторбензонитрил был получен путем обработки 3-фтор-4-формилбензонитрила и 3-бромбензол-1,2-диола *пара*-толуолсульфоновой кислотой в толуоле с удалением воды с использованием аппарата Дина-Старка. Это вещество затем подвергали взаимодействию с [1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил](йод)цинком в присутствии [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) и йодида меди(I) с последующим расщеплением сложного эфира с использованием *пара*-толуолсульфоновой кислоты с получением требуемого 3-фтор-4-[4-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензодиоксол-2-ил]бензонитрила.

4. Условия для аналитической ЖХВД: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: 0,01875% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 10% до 100% В за 4,0 мин; скорость потока: 0,8 мл в минуту.

5. Условия для аналитической ЖХВД: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: 0,01875% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 1% до 5% В за 0,6 мин; от 5% до 100% В за 3,4 мин; скорость потока: 0,8 мл в минуту.

6. *трет*-Бутил-4-[2-метил-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат был синтезирован из 3-бромбензол-1,2-диола и 2-этинилпиридина с использованием методики, описанной для синтеза **C12** в **Получении Р7**. После гидрирования над палладием на углеводе с последующей обработкой хлористым водородом в этилацетате была получена требуемая 2-[2-метил-4-(пиперидин-4-

ил)-1,3-бензодиоксол-2-ил]пиридина гидрохлоридная соль.

7. Рацемический метиловый эфир [метил-1-(2-метоксиэтил)-2-(4-[2-метил-2-(пиридин-2-ил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоксилат] разделяли на составляющие его энантиомеры методом СФХ [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 мкм; подвижная фаза: 65:35 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым энантиомер ENT-1 (**C80**), использовали в синтезе соединения **Примера 90**, а элюировавшийся вторым энантиомер ENT-2 (**C81**) превращали в соединение **Примера 89**. **C80** время удерживания: 4,11 мин (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 4,5 мин, затем выдержка при 40% В в течение 2,5 мин; скорость потока: 2,8 мл в минуту). **C81** время удерживания: 4,62 мин (условия аналитической СФХ, идентичные условиям, использованным для **C80**).

8. Превращение **P8** и **P9** в соответствующие циано-замещенные производные проводили, используя способ, описанный для синтеза **P4** из **P2** в **Получении P4**.

9. После обработки 1-(4-хлор-2-фторфенил)этанона триметил-ортоформиатом и *пара*-толуолсульфоновой кислотой получили 4-хлор-1-(1,1-диметоксиэтил)-2-фторбензол, который подвергали взаимодействию с 3-бром-6-фторбензол-1,2-диолом в присутствии *пара*-толуолсульфоновой кислоты с получением 4-бром-2-(4-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-2-метил-1,3-бензодиоксила. Это вещество превращали в требуемый *трет*-бутил-4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат, используя способ, описанный в **Получении P1** для синтеза **P1** из **C2**.

10. Разделение стереоизомеров по диоксиолану в **96** и **97** проводили, используя СФХ [колонка: Chiral Technologies Chiralpak IG, 5 мкм; подвижная фаза: 3:1 диоксид углерода/(2-пропанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым изомер был обозначен как DIAST-1 (**96**), а элюировавшийся вторым изомер был обозначен как DIAST-2 (**97**).

11. Условия для аналитической СФХ: колонка: Chiral Technologies Chiralpak IG, 4,6 x 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 7:3 диоксид углерода/(2-пропанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл в минуту; обратное давление: 150 бар.

12. *трет*-Бутил-2-(хлорметил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоксилат был синтезирован из *трет*-бутил-3-фтор-4-нитробензоата и 1-(1,3-оксазол-2-ил)метанамина, используя способ, описанный для синтеза **P11**. Последующую реакцию с

**C54** проводили с использованием триэтиламина с получением *трет*-бутил-2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоксилата, который разделяли на составляющие его энантиомеры, используя СФХ [колодка: Chiral Technologies ChiralCel OD-H, 5 мкм; подвижная фаза: 55:45 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым энантиомер ENT-1 (**C82**) использовали в синтезе **99**, а элюировавшийся вторым энантиомер ENT-2 (**C83**) превращали в **98**. **C82** время удерживания: 1,47 мин (колодка: Chiral Technologies Chiralpak OD-3, 4,6 x 50 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: 5% В в течение 0,2 мин, затем от 5% до 40% В за 1,4 мин, затем выдержка при 40% В в течение 1,05 мин; скорость потока: 4 мл в минуту). **C83** время удерживания: 1,85 мин (условия аналитической СФХ, идентичные условиям, использованным для **C82**).

13. В результате реакции 1-бром-2,3-дифтор-4-нитробензола с цианидом меди(I) в 1-метилпирролидин-2-оне при повышенной температуре был получен 2,3-дифтор-4-нитробензонитрил, который подвергали обработке тионилхлоридом и метанолом с получением метил-2,3-дифтор-4-нитробензоата. Это вещество превращали, используя **C29**, в требуемый метил-2-(хлорметил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоксилат способом, описанным в **Получении P11** для синтеза **P11** из метил-3-фтор-4-нитробензоата.

14. Требуемый [2-фенил-4-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензодиоксол-2-ил]метанол был синтезирован из 2-оксо-2-фенилэтилацетата способом, аналогичным способу, описанному для синтеза **C13**.

### **CHO GLP-1R Clone H6 - Анализ 1**

GLP-1R-опосредованную агонистическую активность определяли путем проведения функционального анализа на клетках с использованием набора для определения сАМР (циклический аденозинмонофосфат) (сАМР HI Range Assay Kit; CisBio номер по каталогу 62АМ6РЕJ) методом HTRF (гомогенная флуоресценция с разрешением во времени), который позволяет измерять уровни сАМР в клетке. Этот метод представляет собой конкурентный иммуноанализ между нативным сАМР, продуцируемым клетками, и экзогенным сАМР, меченным красителем d2. Связывание индикатора визуализируется криптан-меченым моноклональным анти-сАМР антителом. Специфический сигнал (т.е. перенос энергии) обратно пропорционален концентрации сАМР либо в стандартном, либо

в экспериментальном образце.

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

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

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

Через 48 часов ростовую среду удаляли из лунок планшета, и клетки обрабатывали 20 мкл последовательно разведенного в буфере для анализа соединения в течение 30 минут при 37°C во влажной среде в 5% диоксида углерода. После инкубирования в

течение 30 минут 10 мкл меченного d2 cAMP и 10 мкл анти-cAMP антитела (оба разведенные 1:20 в буфере для лизиса клеток, как описано производителем в протоколе анализа) добавляли в каждую лунку планшета для анализа. Планшеты затем инкубировали при комнатной температуре, и через 60 минут изменения сигнала HTRF считывали на многоканальном планшет-ридере Envision 2104, используя длину волны возбуждения 330 нм и длину волны эмиссии 615 и 665 нм. Первичные данные преобразовывали в нМ cAMP путем интерполяции из стандартной кривой cAMP (как описано производителем в протоколе анализа) и определяли эффект в процентах относительно насыщающей концентрации полного агониста GLP-1<sub>7-36</sub> (1 мкМ), содержащегося в каждом планшете. Определения EC<sub>50</sub> были сделаны из кривых доза агониста-ответ, проанализированных программой выравнивания кривых с использованием 4-параметрического логарифмического уравнения доза-ответ.

### **CHO GLP-1R Clone C6 - Анализ 2**

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

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

Клетки извлекали из криоконсервации, ресуспендировали в 40 мл забуференного

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

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

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

были сделаны из кривых доза агониста-ответ, проанализированных программой выравнивания кривых с использованием 4-параметрического логарифмического уравнения доза-ответ.

В Таблице 3 представлены данные анализов с точностью до двух (2) значащих цифр в виде геометрического среднего ( $EC_{50}$ ) и арифметического среднего ( $E_{max}$ ) в расчете на указанное количество повторов (Количество). Пустая клетка означает, что для данного Примера данные отсутствуют или  $E_{max}$  не вычисляли.

Таблица 3. Биологическая активность соединений Примеров 1-102

Пр. №	Анализ 1 $EC_{50}$ (нМ)	Анализ 1 $E_{max}$ (%)	Анализ 1 Количество	Анализ 2 $EC_{50}$ (нМ)	Анализ 2 $E_{max}$ (%)	Анализ 2 Количество
1	880	99	3	>20000		1
2*	6,6	81	5	260	100	4
3	1,3	94	3	45	120	3
4	1600	87	3	>20000		1
5**	1,3	89	6	23	97	7
6	140	89	7	2400	89	5
7**	0,26	98	3	3,1	93	12
8***	0,30	92	6	3,6	91	6
9***	73	88	9	1600	90	4
10****	0,96	99	5	17	96	8
11	290	78	3			
12	29	83	3	690	92	3
13	4,5	95	3	38	110	3
14	7	95	6	79	85	5
15	>18000	100	3	>20000		1
16	7,7	90	3	120	64	3
17	0,079	97	3	1,1	96	4
18	210	97	3	1000	87	3
19	1,2	87	3	25	100	3
20	17	85	3	270	100	3
21	>20000		1	>20000		1
22	>20000		1			
23	680	76	3			
24	1,4	82	3	49	110	3
25	>20000		1	>20000		1
26	>20000		1	>20000		1

27	61	98	3	1000	100	3
28	480	87	3			
29	5,3	87	4	150	93	3
30	45	86	4	1100	77	4
31	190	88	3	1900	65	3
32	18	86	3	450	87	3
33	2,6	85	3	100	86	3
34	7,8	98	3	110	88	3
35	6,6	86	3	170	89	3
36	760	85	3			
37	81	100	3	1000	83	3
38	10	87	3	240	73	3
39	200	83	3			
40	14	88	3	130	73	3
41	91	78	3	2000	74	2
42	120	93	3	1700	83	3
43	3,5	88	4	65	86	3
44	160	78	4			
45	9,9	81	3	220	79	3
46	5,2	95	4	57	96	3
47	42	75	3	1400	76	4
48	14	81	3	280	73	3
49	230	93	3			
50	12	87	4	140	92	4
51	19	80	3	280	81	3
52	32	85	3	570	80	3
53	3,1	87	3	52	84	4
54	18	82	3	160	64	3
55	74	81	3	1100	50	3
56	1,2	87	4	11	81	3
57	15	86	3	500	98	3
58	4	98	3	23	88	4
59	74	85	3	680	53	3
60	15	82	3	240	60	3
61	10	79	3	240	85	3
62	2,2	94	3	82	95	3
63	5,2	91	3	66	96	3

64	9,2	94	3	91	80	3
65	1,2	99	3	11	99	6
66	51	82	3	850	74	3
67	710	83	3			
68	73	89	3	1200	94	3
69	10	100	3	8,3	98	3
70	2,8	100	4	97	100	4
71	6,8	80	4	74	80	3
72	14	76	3	310	80	3
73	1,7	98	3	10	100	3
74	460	90	3			
75	65	82	3	1000	71	3
76	0,77	93	3	7,6	100	3
77	53	89	3	1700	92	3
78	4,5	89	4	78	100	3
79	1,4	85	3	21	85	3
80	1,1	87	3	6,9	96	4
81	29	110	3	54	110	3
82	47	83	3	1000	83	3
83	3,4	85	4	44	88	4
84	9,1	93	3	100	86	3
85	230	80	3			
86	24	91	3	410	100	3
87	570	89	3			
88	17	86	3	360	91	3
89	130	85	3	2900	87	3
90	>20000		1			
91	14000	100	3	>20000		1
92	4,2	90	5	72	83	3
93	>6500	84	5	>20000		1
94	12	89	5	360	87	3
95****	220	77	3	>13000		5
96	1,1	85	3	11	93	4
97	14	86	3	140	93	4
98	50	97	3	440	95	3
99	2,8	99	4	5,4	91	2
100				7,6	99	1

101				19	74	1
102	600	86	4			

\* Тестировали в виде аммониевой соли и трифторацетатной соли

\*\*Тестировали в виде аммониевой соли и 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой (Трис) соли и в виде свободной кислоты

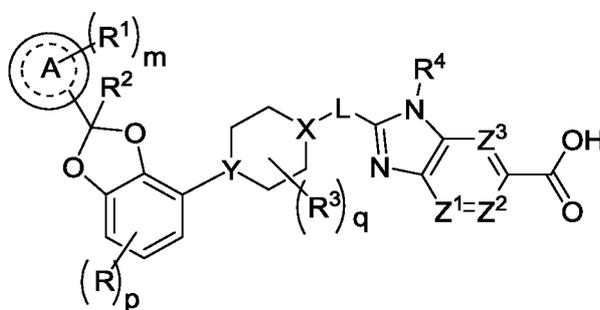
\*\*\*Тестировали в виде аммониевой соли и свободной кислоты

\*\*\*\*Тестировали в виде формиатной соли и свободной кислоты

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

## Формула изобретения

### 1. Соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R представляет собой F, Cl или -CN;

p равно 0 или 1;

кольцо A представляет собой фенил или 6-членный гетероарил;

m равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из галогена, -CN, -C<sub>1-3</sub>алкила или -OC<sub>1-3</sub>алкила, где алкил C<sub>1-3</sub>алкила и OC<sub>1-3</sub>алкила замещен 0-3 атомами F;

R<sup>2</sup> представляет собой H или -C<sub>1-3</sub>алкил, где алкил замещен 0-1 OH;

каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой F, -OH, -CN, -C<sub>1-3</sub>алкил, -OC<sub>1-3</sub>алкил или -C<sub>3-4</sub>циклоалкил, или 2 R<sup>3</sup> вместе могут быть циклизованы с образованием -C<sub>3-4</sub>спироциклоалкила, где алкил C<sub>1-3</sub>алкила и OC<sub>1-3</sub>алкила, циклоалкил или спироциклоалкил могут быть замещены, когда валентность позволяет, 0-3 атомами F и 0-1 -OH;

q равно 0, 1 или 2;

X-L представляет собой N-CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub> или циклопропил;

Y представляет собой CH или N;

R<sup>4</sup> представляет собой -C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>0-3</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -C<sub>0-3</sub>алкилен-R<sup>5</sup> или -C<sub>1-3</sub>алкилен-R<sup>6</sup>, где указанный алкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-3 заместителями, независимо выбранными из 0-3 атомов F и 0-1 заместителя, выбранного из -C<sub>0-1</sub>алкилен-CN, -C<sub>0-1</sub>алкилен-OR<sup>0</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, -N(C=O)(R<sup>N</sup>) и -N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>, и

где указанные алкилен и циклоалкил могут быть независимо замещены, когда валентность позволяет, 0-2 заместителями, независимо выбранными из 0-2 атомов F и 0-1

заместителя, выбранного из  $-C_{0-1}$ алкилен-CN,  $-C_{0-1}$ алкилен-OR<sup>O</sup> и  $-N(R^N)_2$ ;

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

0-1 оксо (=O),

0-1 -CN,

0-2 атомов F, и

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

0-3 атомов F,

0-1 -CN и

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

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

0-2 галогенов,

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

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

0-3 атомов F и

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

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

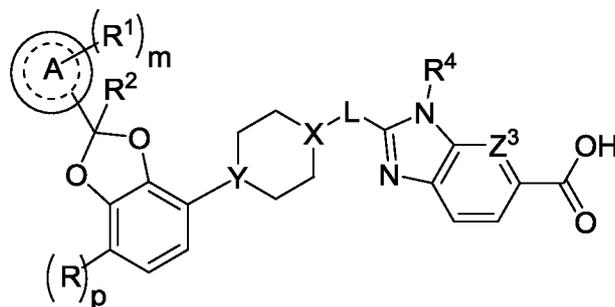
каждый R<sup>N</sup> независимо представляет собой H или  $-C_{1-3}$ алкил;

каждый из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> представляет собой  $-CR^Z$ , или

один из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> представляет собой N, а другие два представляют собой  $-CR^Z$ ; и

каждый R<sup>Z</sup> независимо представляет собой H, F, Cl или  $-CH_3$ .

2. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R представляет собой F;

p равно 0 или 1;

кольцо A представляет собой фенил или пиридирил;

m равно 0, 1, или 2;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из галогена, -CN, -C<sub>1-3</sub>алкила или -OC<sub>1-3</sub>алкила, где алкил C<sub>1-3</sub>алкила и OC<sub>1-3</sub>алкила замещен 0-3 атомами F;

R<sup>2</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>;

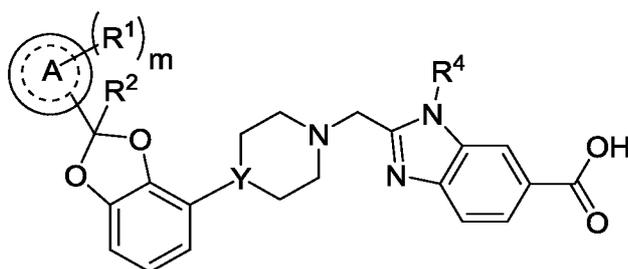
X-L представляет собой N-CH<sub>2</sub> или циклопропил;

Y представляет собой CH или N;

Z<sup>3</sup> представляет собой -CR<sup>Z</sup> или N; и

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

3. Соединение по п. 1 или п. 2, представляющее собой соединение формулы III



III

или его фармацевтически приемлемую соль, где

кольцо A представляет собой фенил или пиридирил;

m равно 0, 1 или 2;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из F, Cl или -CN;

R<sup>2</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>; и

Y представляет собой CH или N.

**4.** Соединение по любому из пп. 1-3, где  $R_4$  представляет собой  $-CH_2-R^5$ , где  $R^5$  представляет собой 4-5-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-2 заместителями, независимо выбранными из:

0-2 атомов F и

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

или его фармацевтически приемлемая соль.

**5.** Соединение по любому из пп. 1-3, где  $R_4$  представляет собой  $-CH_2-R^6$ , где  $R^6$  представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный гетероарил может быть замещен, когда валентность позволяет, 0-2 заместителями, независимо выбранными из:

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

0-1  $-OCH_3$  и

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

или его фармацевтически приемлемая соль.

**6.** Соединение по любому из пп. 1-5, где  $R^2$  представляет собой H, или его фармацевтически приемлемая соль.

**7.** Соединение по п. 6, представляющее собой

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту,  
или его фармацевтически приемлемая соль.

**8.** Соединение по п. 6, представляющее собой

2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

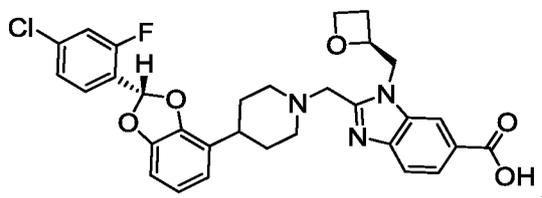
2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту,  
или его фармацевтически приемлемая соль.

**9.** Соединение, которое представляет собой 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль, где соль представляет собой трис-соль.

**10.** Соединение, которое представляет собой 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-

1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту в виде свободной кислоты.

**11.** Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

**12.** Соединение по любому из пп. 1-5, где  $R^2$  представляет собой  $CH_3$ , или его фармацевтически приемлемая соль.

**13.** Соединение по п. 12, где соединение представляет собой

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-(1,3-оксазол-4-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-(пиридин-3-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-

1-ил} метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;  
 2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6- карбоновую кислоту; или  
 2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

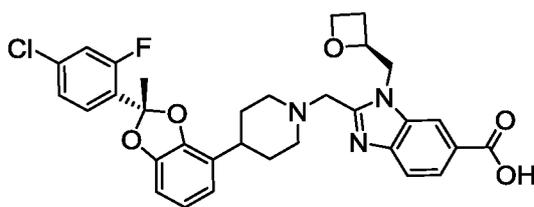
**14.** Соединение по п. 12, представляющее собой

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или  
 2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

**15.** Соединение, которое представляет собой 2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или фармацевтически приемлемую соль, где соль представляет собой трис-соль.

**16.** Соединение, которое представляет собой 2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту в виде свободной кислоты.

**17.** Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

**18.** Соединение по п. 12, которое представляет собой

2-({4-[(2*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту,  
 2-({4-[(2*S*)-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или  
 2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил} метил)-1-[(1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту,  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

**19.** Соединение по п. 12, которое представляет собой

2-({4-[(2R)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту,

2-({4-[(2R)-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

2-({4-[(2R)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

**20.** Соединение, которое представляет собой

2-({4-[2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту,

2-({4-[(2S)-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

2-({4-[(2R)-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, в виде свободной кислоты.

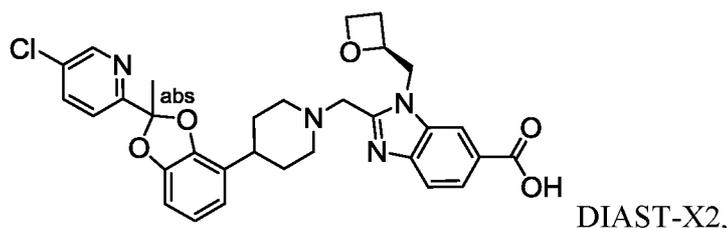
**21.** Соединение, которое представляет собой

2-({4-[2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту,

2-({4-[(2S)-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или

2-({4-[(2R)-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту; или его фармацевтически приемлемая соль, где соль представляет собой трис-соль.

**22.** Соединение, которое представляет собой 2-({4-[2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, DIAST-X2:



или его фармацевтически приемлемую соль.

**23.** Кристаллическая форма (Форма I) безводной 1,3-дигидрокси-2-

(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли 2-({4-[(2S)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке (CuK $\alpha$  излучение), содержащую по меньшей мере два характеристических пика, выбранные из пиков при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**24.** Кристаллическая форма по п. 23, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики, по меньшей мере три характеристических пика, выбранные из пиков при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**25.** Кристаллическая форма по п. 23, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики, по меньшей мере четыре характеристических пика, выбранные из пиков при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**26.** Кристаллическая форма по п. 23, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики, по меньшей мере пять характеристических пиков, выбранные из пиков при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**27.** Кристаллическая форма по п. 23, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики при  $3,7 \pm 0,2^\circ$  и  $7,3 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**28.** Кристаллическая форма по п. 23, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ; и  $14,7 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**29.** Кристаллическая форма по п. 27 или 28, где картина дифракции рентгеновских лучей на порошке дополнительно содержит по меньшей мере один пик, выбранный из пиков при  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**30.** Кристаллическая форма по п. 29, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**31.** Кристаллическая форма по п. 30, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $3,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $7,3 \pm 0,2^\circ$ ;  $8,5 \pm 0,2^\circ$ ;  $10,1 \pm 0,2^\circ$ ;  $14,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $16,9 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**32.** Кристаллическая форма по любому из пп. 23-31, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу такую, как показано на Фиг. 1.

**33.** Кристаллическая форма (Форма А) безводной 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминиевой соли 2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, DIAST-X2, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке (CuK $\alpha$  излучение), содержащую по меньшей мере два характеристических пика, выбранные из пиков при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**34.** Кристаллическая форма по п. 33, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, выбранные из пиков при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**35.** Кристаллическая форма по п. 33, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую характеристические пики при  $7,7 \pm 0,2^\circ$  и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**36.** Кристаллическая форма по п. 33, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ; и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**37.** Кристаллическая форма по п. 33, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую пики при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ; и  $15,7 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**38.** Кристаллическая форма по п. 33, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке содержащую пики при  $7,7 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,2 \pm 0,2^\circ$ ;  $15,7 \pm 0,2^\circ$ ; и  $17,6 \pm 0,2^\circ$  в единицах  $2\theta$ .

**39.** Кристаллическая форма по любому из пп. 33-38, имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу такую, как показано на Фиг. 2.

**40.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**41.** Способ лечения кардиометаболического и ассоциированного заболевания или расстройства, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из T1D (диабет типа 1), T2DM (сахарный диабет типа 2), предиабета, идиопатического T1D, LADA (латентный аутоиммунный диабет взрослых), EOD (диабет

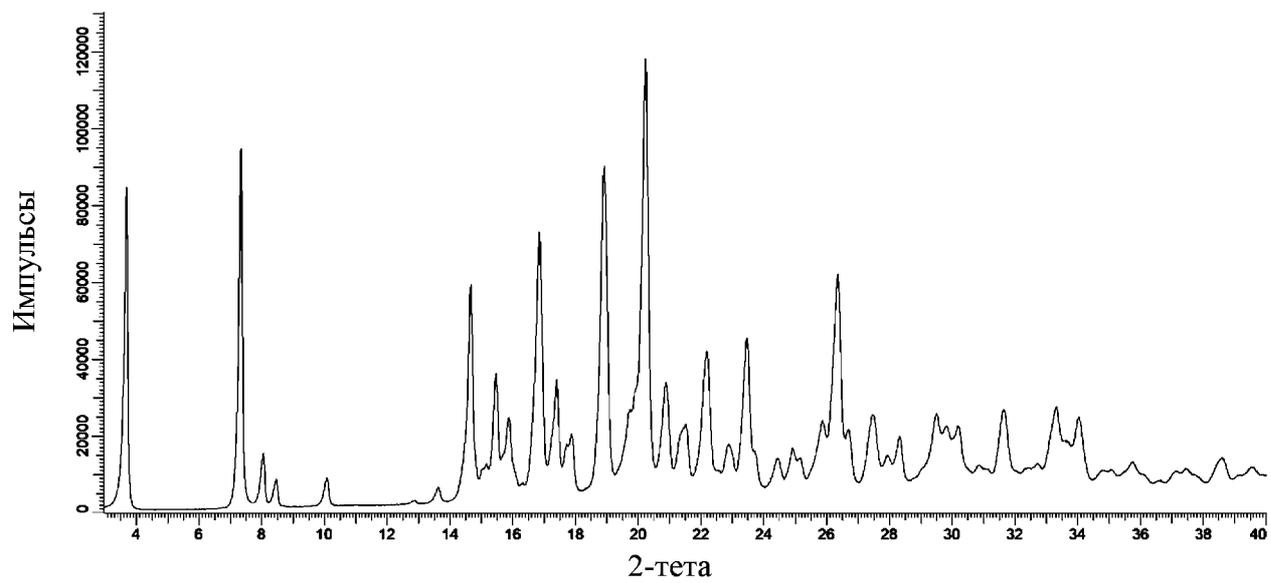
раннего начала), YOAD (атипичный диабет молодых), MODY (диабет по взрослому типу у молодых), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, гипергликемии, резистентности к инсулину, печеночной резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе, диабетической невропатии, диабетической нефропатии, заболевания почек, диабетической ретинопатии, дисфункции адипоцитов, висцерального отложения жира, апноэ во сне, ожирения, расстройств приема пищи, увеличения массы тела из-за применения других агентов, чрезмерного пристрастия к сахару, дислипидемии, гиперинсулинемии, NAFLD (неалкогольная жировая болезнь печени), NASH (неалкогольный стеатогепатит), фиброза, цирроза, печеночноклеточной карциномы, сердечно-сосудистого заболевания, атеросклероза, коронарного артериального заболевания, периферического сосудистого заболевания, гипертензии, эндотелиальной дисфункции, нарушения эластичности сосудов, застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, геморрагического инсульта, ишемического инсульта, травматического повреждения головного мозга, легочной гипертензии, рестеноза после ангиопластики, перемежающейся хромоты, пост-прандиальной липемии, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, остеопороза, болезни Паркинсона, гипертрофии левого желудочка, периферического артериального заболевания, дегенерации желтого пятна, катаракты, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, метаболического синдрома, синдрома X, предменструального синдрома, стенокардии, тромбоза, атеросклероза, транзиторных ишемических атак, сосудистого рестеноза, нарушения метаболизма глюкозы, состояний нарушения уровня глюкозы натощак, гиперурикемии, подагры, эректильной дисфункции, расстройств кожи и соединительной ткани, псориаза, изъязвлений стоп, неспецифического язвенного колита, гипер-аполипопротеин В-липопротеинемии, болезни Альцгеймера, шизофрении, ухудшения когнитивной способности, воспалительного заболевания кишечника, синдрома короткой кишки, болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника, предупреждения или лечения синдрома поликистоза яичника и лечения зависимости.

**42.** Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 23-39 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**43.** Способ лечения кардиометаболического и ассоциированного заболевания или расстройства, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. 23-39, где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из T1D, T2DM,

предиабета, идиопатического T1D, LADA, EOD, YOAD, MODY, диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, гипергликемии, резистентности к инсулину, печеночной резистентности к инсулину, нарушения толерантности к глюкозе, диабетической невропатии, диабетической нефропатии, заболевания почек, диабетической ретинопатии, дисфункции адипоцитов, висцерального отложения жира, апноэ во сне, ожирения, расстройств приема пищи, увеличения массы тела из-за применения других агентов, чрезмерного пристрастия к сахару, дислипидемии, гиперинсулинемии, NAFLD, NASH, фиброза, цирроза, печеночноклеточной карциномы, сердечно-сосудистого заболевания, атеросклероза, коронарного артериального заболевания, периферического сосудистого заболевания, гипертензии, эндотелиальной дисфункции, нарушения эластичности сосудов, застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, геморрагического инсульта, ишемического инсульта, травматического повреждения головного мозга, легочной гипертензии, рестеноза после ангиопластики, перемежающейся хромоты, пост-прандиальной липемии, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, остеопороза, болезни Паркинсона, гипертрофии левого желудочка, периферического артериального заболевания, дегенерации желтого пятна, катаракты, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, метаболического синдрома, синдрома X, предменструального синдрома, стенокардии, тромбоза, атеросклероза, транзиторных ишемических атак, сосудистого рестеноза, нарушения метаболизма глюкозы, состояний нарушения уровня глюкозы натощак, гиперурикемии, подагры, эректильной дисфункции, расстройств кожи и соединительной ткани, псориаза, изъязвлений стоп, неспецифического язвенного колита, гипер-аполипопротеин В-липопротеинемии, болезни Альцгеймера, шизофрении, ухудшения когнитивной способности, воспалительного заболевания кишечника, синдрома короткой кишки, болезни Крона, колита, синдрома раздраженного кишечника, предупреждения или лечения синдрома поликистоза яичника и лечения зависимости.

**ФИГ. 1**



**ФИГ. 2**

