

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191432 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.14

(22) Дата подачи заявки
2019.11.19

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) АГОНИСТЫ GLP-1R И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) PCT/CN2018/117047

(32) 2018.11.22

(33) CN

(86) PCT/CN2019/119373

(87) WO 2020/103815 2020.05.28

(71) Заявитель:

ЦИЛУ РЕГОР ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.
(CN)

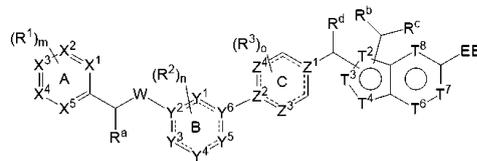
(72) Изобретатель:

Чжун Вэнэ (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения формулы (I) и их фармацевтические композиции



(I),

для применения, например, в лечении сахарного диабета 2 типа, преддиабета, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и сердечно-сосудистого заболевания.

202191432
A1

202191432

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568968RU/025

АГОНИСТЫ GLP-1R И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета на основании международной патентной заявки PCT/CN2018/117047, поданной 22 ноября 2018 года. Полное содержание вышеупомянутой заявки включено в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Диабет представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения из-за его растущей распространенности и связанных с ним рисков для здоровья. Указанное заболевание характеризуется высоким уровнем глюкозы в крови, вызванным нарушением выработки инсулина, действия инсулина или обоими указанными факторами. Известны две основные формы диабета: диабет 1 типа и 2 типа. Диабет 1 типа (СД1) развивается, когда иммунная система организма разрушает бета-клетки поджелудочной железы, единственные клетки в организме, которые вырабатывают гормон инсулин, регулирующий уровень глюкозы в крови. Для выживания людям с диабетом 1 типа необходимо вводить инсулин путем инъекции или с использованием помпы. Сахарный диабет 2 типа (в общем случае называемый СД2), как правило, начинается либо с инсулинорезистентности, либо при недостаточной выработке инсулина для поддержания приемлемого уровня глюкозы.

В настоящее время доступны разные фармакологические подходы для лечения гипергликемии, а, следовательно, и СД2 (Hampp *et al.*, *Use of Antidiabetic Drugs in the U.S.*, 2003-2012, *Diabetes Care* 37:1367-1374, 2014). Они могут быть разделены на шесть основных классов, каждый из которых имеет отличный от других основной механизм действия.

Секретагоги инсулина, включая сульфонилмочевины (например, глипизид, глимепирид, глибурид), меглитиниды (например, натеглинид, репаглинид), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин) и агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R) (например, лираглутид, албиглутид, эксенатид, ликсисенатид, дилаглутид, семаглутид), повышают секрецию инсулина, воздействуя на бета-клетки поджелудочной железы. Сульфонилмочевины и меглитиниды имеют ограниченную эффективность и переносимость, вызывают набор массы тела и часто индуцируют гипогликемию. Ингибиторы DPP-IV имеют ограниченную эффективность. Доступные на

рынке агонисты GLP-1R представляют собой пептиды, которые вводят путем подкожной инъекции. Лираглутид, кроме того, одобрен для лечения ожирения.

Как полагают, бигуаниды (например, метформин) действуют, главным образом, путем снижения выработки глюкозы в печени. Бигуаниды часто вызывают желудочно-кишечные расстройства и лактацидоз, что еще больше ограничивает их применение.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, акарбоза) снижают всасывание глюкозы в кишечнике. Указанные агенты часто вызывают желудочно-кишечные расстройства.

Тиазолидиндионы (например, пиоглитазон, росиглитазон) действуют на специфический рецептор (активируемый пролифераторами пероксисом рецептор-гамма) в печени, мышцах и жировых тканях. Они регулируют метаболизм липидов, усиливая впоследствии ответ в указанных тканях на действие инсулина. Частое применение указанных лекарственных средств может приводить к набору массы тела и может индуцировать отек и анемию.

Инсулин применяют в более тяжелых случаях, либо по отдельности, либо в комбинации с приведенными выше агентами, и его частое применение может также приводить к набору массы тела и сопряжено с риском гипогликемии.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) (например, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин) ингибируют обратное всасывание глюкозы в почках и тем самым снижают уровень глюкозы в крови. Указанный новый класс лекарственных средств может быть связан с кетоацидозом и инфекциями мочевыводящих путей.

Тем не менее, указанные лекарственные средства, за исключением агонистов GLP-1R и ингибиторов SGLT2, имеют ограниченную эффективность и не решают самых важных проблем, снижение функции β -клеток и связанное с ним ожирение.

Ожирение представляет собой хроническое заболевание, которое широко распространено в современном обществе и связано с многочисленными медицинскими проблемами, включая гипертензию, гиперхолестеринемию и ишемическую болезнь сердца. Кроме того, оно тесно связано с СД2 и инсулинорезистентностью, причем последняя, в общем случае, сопровождается гиперинсулинемией или гипергликемией, или обоими указанными состояниями. Кроме того, СД2 связан с повышенным от двух до четырех раз риском ишемической болезни сердца. В настоящее время единственным способом лечения,

который устраняет ожирение с высокой эффективностью, является бариатрическая хирургия, но этот способ является дорогостоящим и рискованным. Фармакологическое вмешательство, в общем случае, является менее эффективным и связано с побочными эффектами.

Таким образом, существует потребность в более эффективном способе фармакологического вмешательства с меньшим числом побочных эффектов и удобным для проведения.

Хотя СД2 чаще всего связан с гипергликемией и инсулинорезистентностью, другие заболевания, связанные с СД2, включают печеночную инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, ожирение, дислипидемию, гипертензию, гиперинсулинемию и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

НАЖБП представляет собой проявление метаболического синдрома в печени и охватывает спектр состояний печени, включая стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз и, в конечном итоге, печеночно-клеточную карциному. НАЖБП и НАСГ рассматривают в качестве основных жировых заболеваний печени, так как они затрагивают самое большое число индивидуумов с повышенным уровнем липидов в печени. Тяжесть НАЖБП/НАСГ определяется наличием липидов, инфильтратом воспалительных клеток, баллонированием гепатоцитов и степенью фиброза. Несмотря на то, что не у всех индивидуумов стеатоз прогрессирует до НАСГ, у значительной их доли это происходит.

GLP-1 представляет собой гормон инкретинового ряда длиной 30 аминокислот, секретлируемый L-клетками в кишечнике в ответ на употребление пищи. Было показано, что GLP-1 стимулирует секрецию инсулина физиологическим и глюкозозависимым образом, снижает секрецию глюкагона, подавляет опорожнение желудка, снижает аппетит и стимулирует пролиферацию бета-клеток. В доклинических экспериментах GLP-1 способствует поддержанию непрерывной активности бета-клеток благодаря стимуляции транскрипции генов, имеющих важное значение для глюкозозависимой секреции инсулина, и усилению неогенеза бета-клеток (Meier *et al.*, *Biodrugs*. 17(2): 93-102, 2013).

У здорового индивидуума GLP-1 играет важную роль, регулируя уровень глюкозы в крови после приема пищи путем стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина в поджелудочной железе, что приводит к повышенному всасыванию глюкозы в периферических

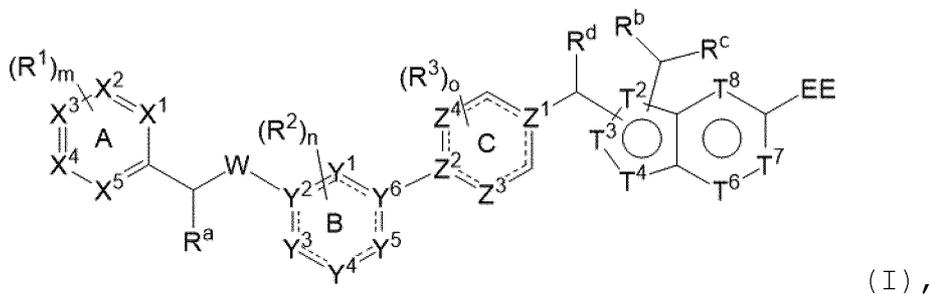
органах. GLP-1 также подавляет секрецию глюкагона, что приводит к снижению выброса глюкозы печенью. Кроме того, GLP-1 задерживает опорожнение желудка и замедляет перистальтику тонкого кишечника, задерживая всасывание пищи. У людей с СД2 нормальное повышение уровня GLP-1 после приема пищи не происходит или понижено (VilSBoll *et al.*, *Diabetes*. 50:609-613, 2001).

В Hoist (*Physiol. Rev.* 87:1409, 2007) и Meier (*Nat. Rev. Endocrinol.* 8:728, 2012) описано, что агонисты рецептора GLP-1, такие как GLP-1, лираглутид и эксендин-4, обладают 3 основными видами фармакологической активности для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2 путем снижения уровня глюкозы натощак и после приема пищи (FPG и PPG): (i) повышение глюкозозависимой секреции инсулина (улучшение в первой и второй фазах), (ii) активность, подавляющая глюкагон, в условиях гипергликемии, (iii) задержка опорожнения желудка, которая приводит к замедленному всасыванию глюкозы, получаемой с пищей.

Сохраняется потребность в легко реализуемом способе предотвращения и/или лечения кардиометаболических и связанных с ними заболеваний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом варианте реализации в изобретении предложено соединение, представленное структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где:

==== обозначает простую связь или двойную связь;

каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо выбран из N и CH; причем не более чем три из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N, и кольцо A не содержит 3 атома азота в кольце в 3 смежных положениях;

W выбран из O, S, CR^{5R^6} и $NR^{5'}$;

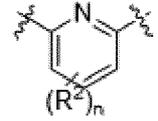
каждый Y^1 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо выбран из N, NH, CH и CH_2 ;

каждый Y^2 и Y^6 независимо выбран из N, C или CH;

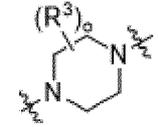
причем в кольце B присутствует не более 3 атомов азота, и

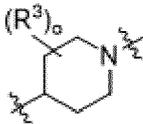
кольцо В не содержит 3 атома азота в кольце в 3 смежных положениях;
 каждый Z^1 и Z^2 независимо выбран из N, C и CH; причем по
 меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой N; каждый Z^3 и Z^4
 независимо выбран из связи, CH, CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, CH_2CH_2 , CH_2CH и CHCH_2 ;
 причем кольцо С содержит не более двух двойных связей;

при условии, что если кольцо В представляет собой



то (1) W не является O, и/или (2) кольцо С не является



и/или (3) кольцо С не является , где Z^1 представляет собой
 N, и/или (4) кольцо А не является фенилом;

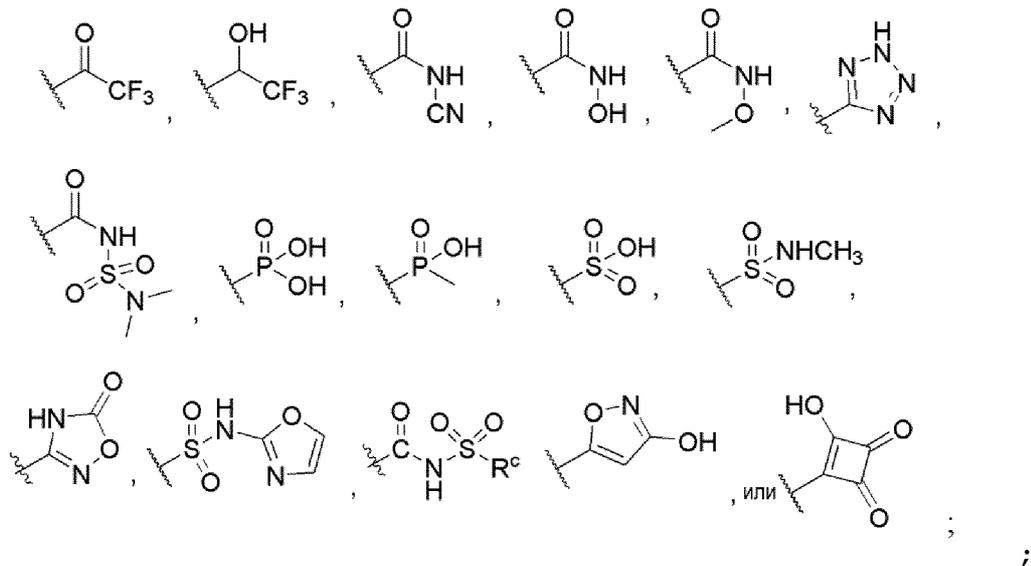
при этом:

каждый T^2 , T^3 и T^4 независимо выбран из N, NR^4 , O, S, C и CR^4 ;

каждый T^6 , T^7 и T^8 независимо выбран из N и CR^4 ;

где не более чем 4 из T^2 , T^3 , T^4 , T^6 , T^7 и T^8 выбраны из N, O
 и S;

EE представляет собой $-\text{COOH}$ или производное карбоксильной
 группы, причем необязательно, указанное производное карбоксильной
 группы представляет собой:



R^a выбран из водорода, дейтерия, галогена, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила,
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{NR}^{5'}\text{R}^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного
 гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного

циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, представляющие собой R^a , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH и C_3-C_6 насыщенного или частично насыщенного циклоалкила; и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^a или входящие в состав группы, представляющей собой R^a , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C_1-C_3 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и C_1-C_3 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и $NR^{5'}R^{6'}$;

R^b выбран из водорода, дейтерия, галогена, $-CN$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, представляющие собой R^b , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH и C_3-C_6 насыщенного или частично насыщенного циклоалкила; и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^b или входящие в состав группы, представляющей собой R^b , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C_1-C_3 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и C_1-C_3 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и $NR^{5'}R^{6'}$;

R^c выбран из водорода, дейтерия, галогена, $-CN$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, представляющие собой R^c , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH и C_3-C_6 насыщенного или частично насыщенного циклоалкила; и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^c или входящие в состав группы, представляющей собой R^c , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN и $NR^{5'}R^{6'}$;

R^d выбран из водорода, дейтерия, галогена, $-CN$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, представляющие собой R^d , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN и насыщенного или частично насыщенного C_3-C_6 циклоалкила; и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^d или входящие в состав группы, представляющей собой R^d , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN и $NR^{5'}R^{6'}$;

каждый R^1 независимо выбран из галогена, $-CN$, OH , C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкинила, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкенил или C_1-C_6 алкинил, представляющие собой R^1 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN , CF_3 , OH , OCH_3 , OCH_2CH_3 , и насыщенного или частично насыщенного C_3-C_6 циклоалкила (необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN , CF_3 , OH , OCH_3 , OCH_2CH_3); и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^1 или входящие в состав группы, представляющей собой R^1 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN , OH , C_1-C_3 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F , OH и OCH_3) и C_1-C_3 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F , OH и OCH_3) и $NR^{5'}R^{6'}$;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, $-CN$, OH , оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, представляющие собой R^2 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN , CF_3 , OH , OCH_3 , OCH_2CH_3 и насыщенного или частично насыщенного C_3-C_6 циклоалкила (необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из

галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃); и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R² или входящие в состав группы, представляющей собой R², необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C₁-C₃ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH₃) и C₁-C₃ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH₃) и NR^{5'}R^{6'};

каждый R³ независимо выбран из галогена, -CN, OH, оксо, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, NR^{5'}R^{6'}, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси, представляющие собой R³, необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ и насыщенного или частично насыщенного C₃-C₆ циклоалкила (необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃); и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R³ или входящие в состав группы, представляющей собой R³, необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C₁-C₃ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH₃) и C₁-C₃ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH₃) и NR^{5'}R^{6'};

каждый R⁴ представляет собой H, дейтерий, галоген, OH, -CN, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или NR^{5'}R^{6'}, причем C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ алкокси, представляющие собой R⁴, необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃ и насыщенного или частично насыщенного C₃-C₆ циклоалкила (необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃);

каждый R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, CN, OH, оксо, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, NR^{5'}R^{6'}, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкенил или C₁-C₆ алкинил, представляющие собой R⁵ или R⁶, необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ и насыщенного или

частично насыщенного C_3-C_6 циклоалкила (необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3); и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^5 или R^6 или входящие в состав группы, представляющей собой R^5 или R^6 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C_1-C_3 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и C_1-C_3 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и $NR^{5'}R^{6'}$;

каждый $R^{5'}$ и $R^{6'}$ независимо выбран из водорода, дейтерия и C_1-C_6 алкила;

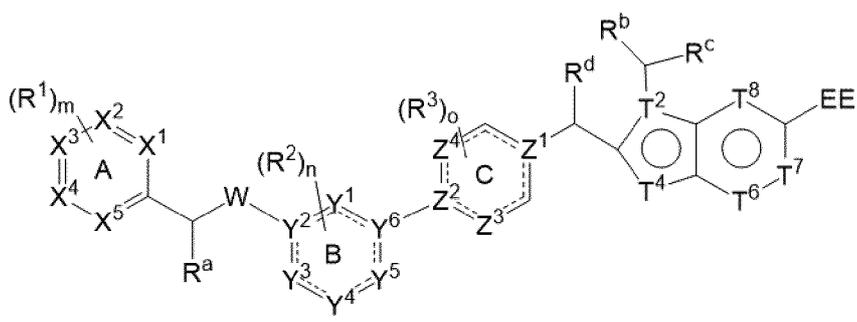
причем необязательно два R^1 ; два R^2 ; два R^3 ; два R^4 ; R^1 и R^2 ; R^2 и R^3 ; R^a и R^1 ; R^a и R^2 ; R^1 и любой из R^5 , $R^{5'}$ (в группе, представляющей собой W) или R^6 ; R^a и любой из R^5 , $R^{5'}$ (в группе, представляющей собой W) или R^6 ; R^2 и любой из R^5 , $R^{5'}$ (в группе, представляющей собой W) или R^6 ; R^5 и R^6 ; любые две группы, выбранные из R^c , R^d , R^e и R^f ; или R^4 и любой один из R^c , R^d , R^e и R^f ; совместно с соответствующим(-и) промежуточным(-и) атомом(-ами) углерода или гетероатомом(-ами) образуют фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-8-членный насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или 4-8-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, -CN, -OH, CF_3 , C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ алкила, $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, оксо и насыщенного или частично насыщенного C_3-C_6 циклоалкила, при этом C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 алкокси необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 и насыщенного или частично насыщенного C_3-C_6 циклоалкила, где циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 ;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4,

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5, и

o представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

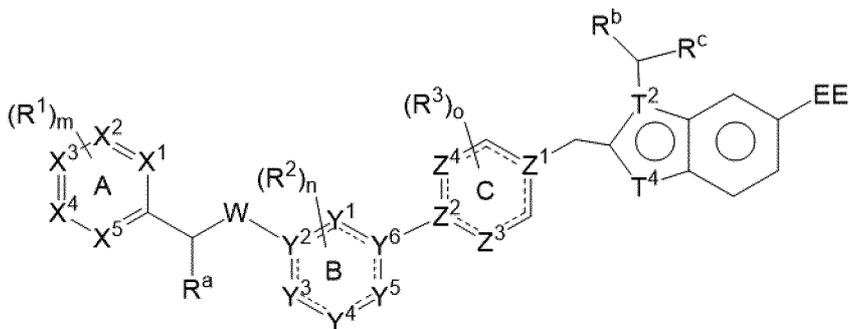
Во втором варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому варианту реализации, где указанное соединение представлено структурной формулой (II-A):



(II-A),

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где R^d представляет собой H, F, CH_3 или CF_3 , причем остальные переменные такие, как определено для первого варианта реализации.

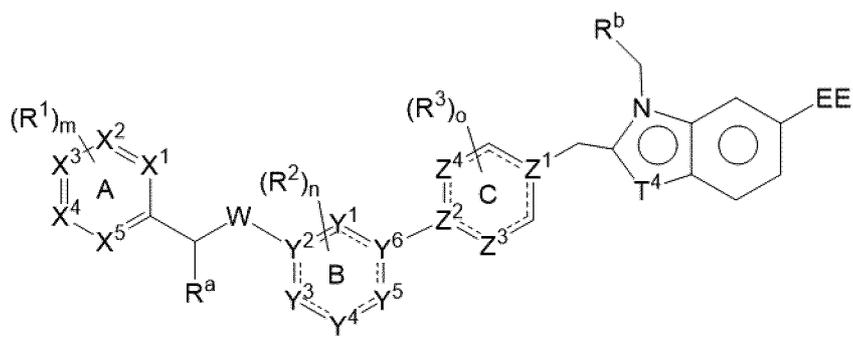
В третьем варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому или второму вариантам реализации, где указанное соединение представлено структурной формулой (III-A):



(III-A),

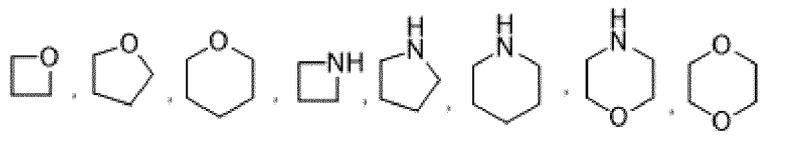
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где T^2 представляет собой N, и T^4 представляет собой N или CR^4 , причем R^4 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил или C_1-C_3 алкокси; или T^2 представляет собой C, и T^4 представляет собой NR^4 , причем R^4 представляет собой H, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, при этом остальные переменные такие, как определено для первого или второго вариантов реализации.

В четвертом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму или третьему вариантам реализации, где указанное соединение представлено структурной формулой (IV-A):



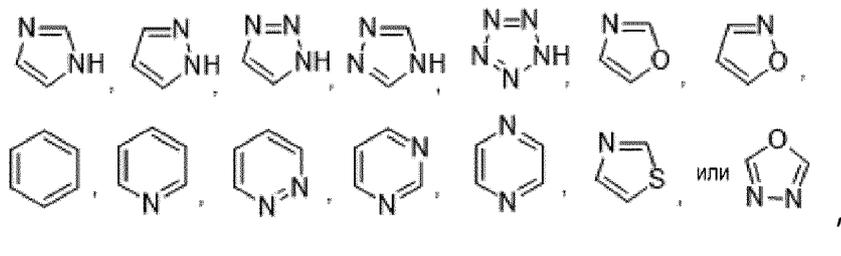
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где T^4 представляет собой N или CH; и R^a представляет собой H, CH_3 или CF_3 ; или R^a , R^1 и X^5 совместно с соответствующими промежуточными атомами углерода образуют 5-7-членный циклоалкенил или 5-7-членный частично насыщенный моногетероциклический, при этом остальные переменные такие, как определено для первого, второго или третьего варианта реализации.

В пятом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему или четвертому вариантам реализации, где R^b представляет собой



причем R^b необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо, CN, F, Cl, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси, при этом C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси в составе группы, представляющей собой R^b , необязательно замещены 1 или 2 группами, выбранными из F, OH и $OSCH_3$, где остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего или четвертого варианта реализации.

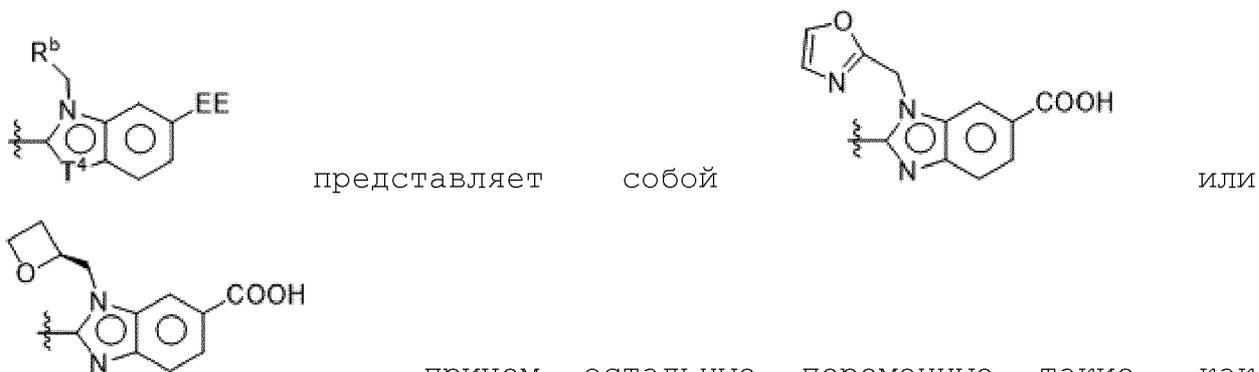
В шестом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему или четвертому вариантам реализации, где R^b представляет собой



причем R^b необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из галогена, OH, $NR^{5'}R^{6'}$, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси, при этом C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкокси в составе группы, представляющей собой R^b , необязательно замещены 1 или 2 группами, выбранными из F, OH

и OCH_3 , где остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего или четвертого варианта реализации.

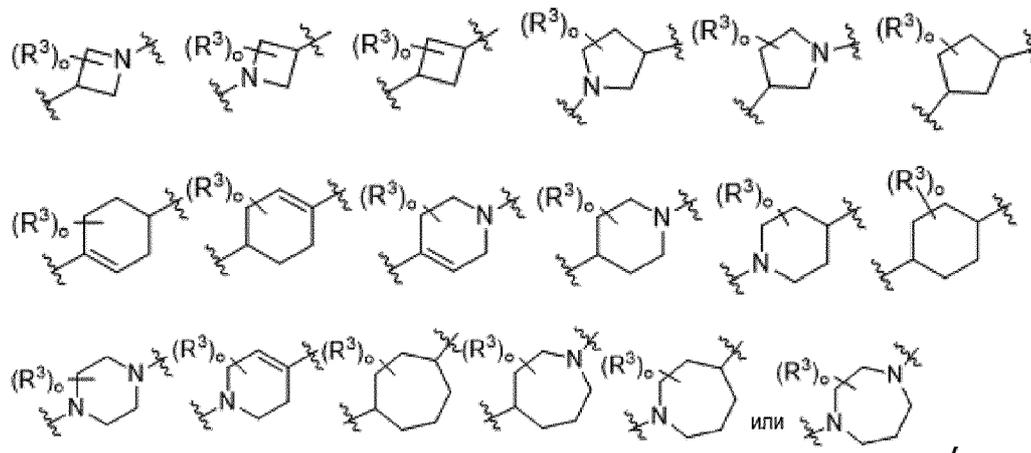
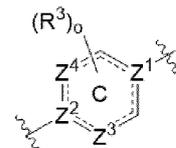
В седьмом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно четвертому варианту реализации, где



, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего или четвертого варианта реализации.

В восьмом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому,

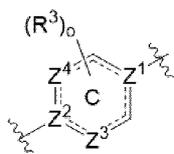
шестому или седьмому вариантам реализации, где представляет собой



причем R^3 представляет собой галоген, CN, OH, оксо, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, C_1 - C_4 алкокси или $NR^{5'}R^{6'}$; и o представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3, при этом остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого варианта реализации.

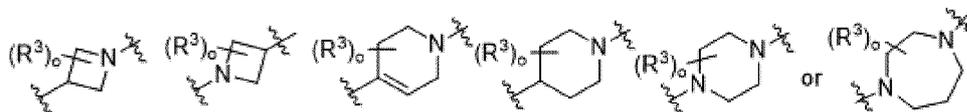
В девятом варианте реализации в изобретении предложено

соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, sixthому, седьмому или восьмому варианту реализации, где



представляет

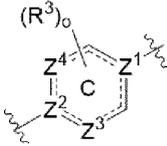
собой

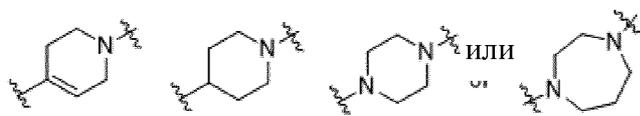


, причем

остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или восьмого варианта реализации.

В десятом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому или девятому варианту

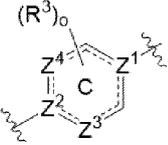
реализации, где  представляет собой

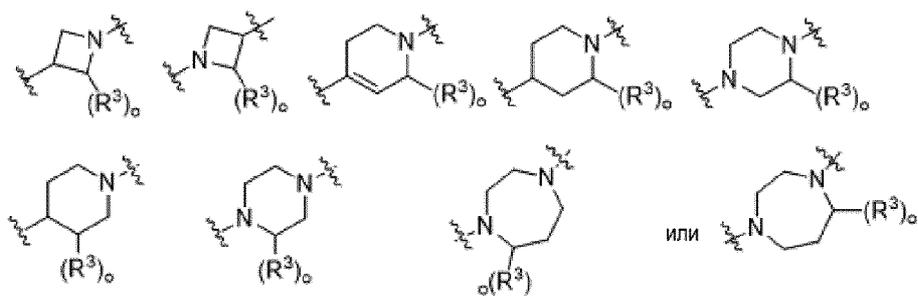


, каждый из которых

необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из галогена, CN и оксо; или две группы R^3 совместно с кольцом C образуют мостиковый (C_5-C_8) гетероциклилен или мостиковый (C_5-C_8) циклоалкилен, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого или девятого варианта реализации.

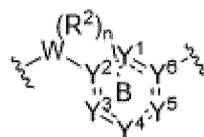
В одиннадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому или девятому варианту

реализации, где  представляет собой

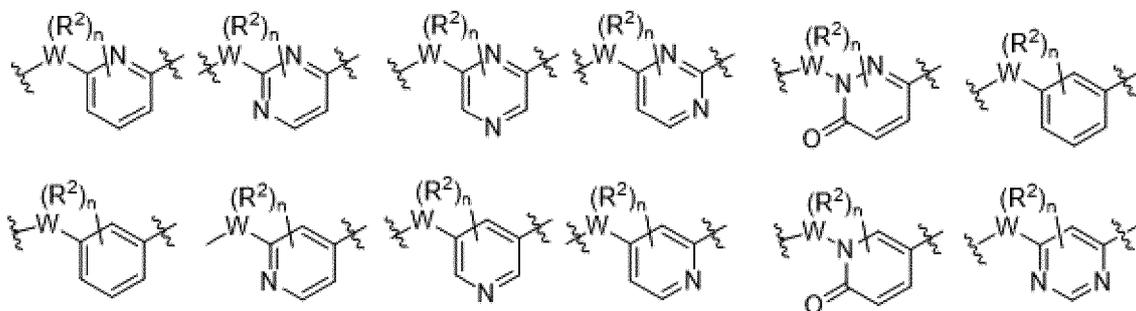


причем R^3 представляет собой галоген, CN, оксо, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 или CH_2CF_3 ; и o равен 0 или 1, при этом остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого или девятого варианта реализации.

В двенадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому или

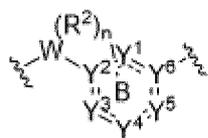


одиннадцатому варианту реализации, где $\text{представляет собой:}$

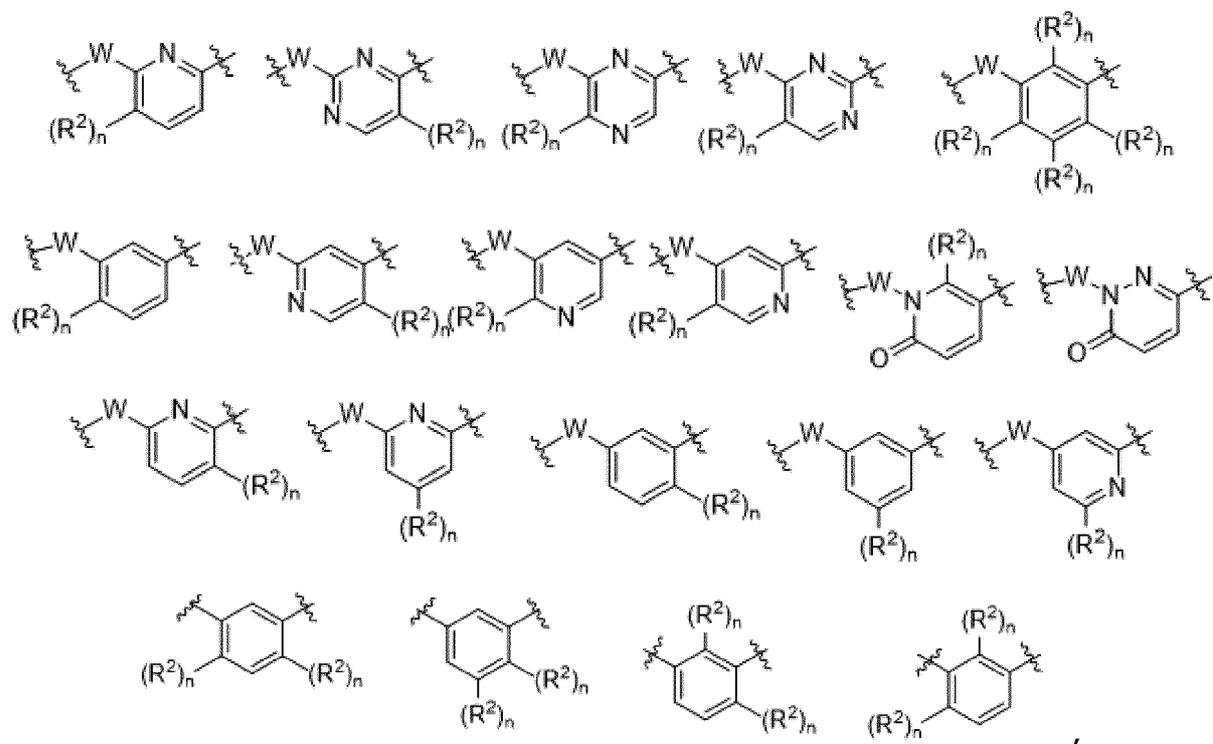


причем каждый R^2 независимо выбран из галогена, $-CN$, OH , оксо, C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила и C_1-C_2 алкокси; и n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3, при этом остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого или одиннадцатого варианта реализации.

В тринадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому или двенадцатому варианту реализации, где

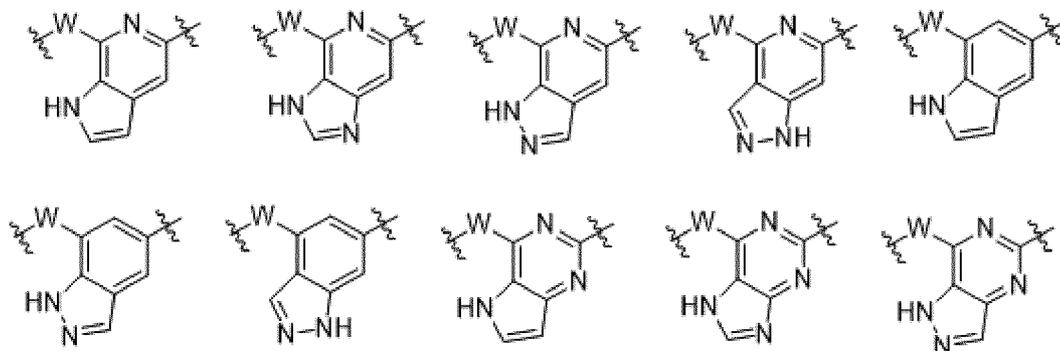


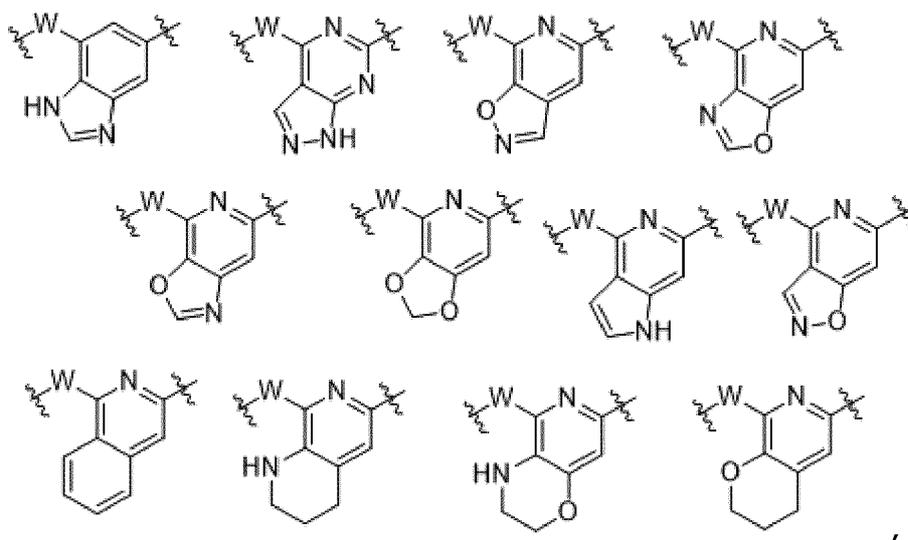
представляет собой



причем R^2 представляет собой галоген, $-CN$, OH , оксо, C_1-C_2 алкил, C_1-C_2 галогеналкил или C_1-C_2 алкокси, n равен 0 или 1, и не более чем два R^2 присоединены к кольцу В, при этом остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого или двенадцатого варианта реализации.

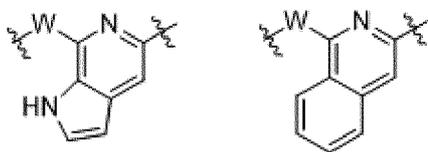
В четырнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно двенадцатому варианту реализации, где две группы R^2 совместно с кольцом В образуют бициклическую структуру:





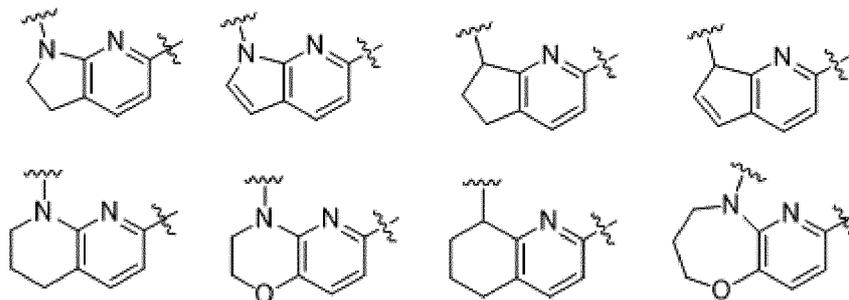
каждая из которых необязательно замещена 1 или 2 группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ галогеналкила, C₁-C₂ алкокси, -NH₂, -NHC₁-C₂ алкила и -N(C₁-C₂ алкил)₂, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого или двенадцатого варианта реализации.

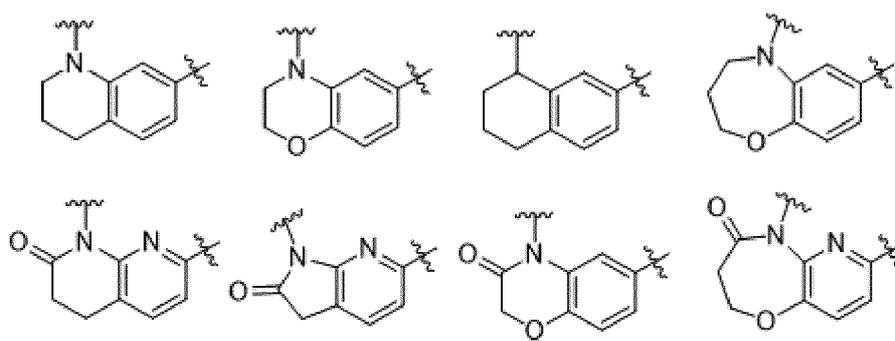
В пятнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно четырнадцатому варианту реализации, где две группы R² совместно с кольцом В образуют бициклическую структуру:



каждая из которых необязательно замещена галогеном, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого или двенадцатого варианта реализации.

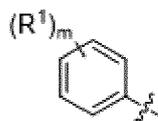
В шестнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно двенадцатому варианту реализации, где W и кольцо В образуют бициклическую структуру:

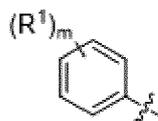




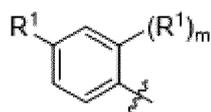
каждая из которых необязательно замещена 1 или 2 группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, -NH₂, -NHC₁-C₂ алкила и -N(C₁-C₂ алкил)₂, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого или двенадцатого варианта реализации.

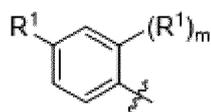
В семнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому или шестнадцатому варианту реализации, где кольцо А



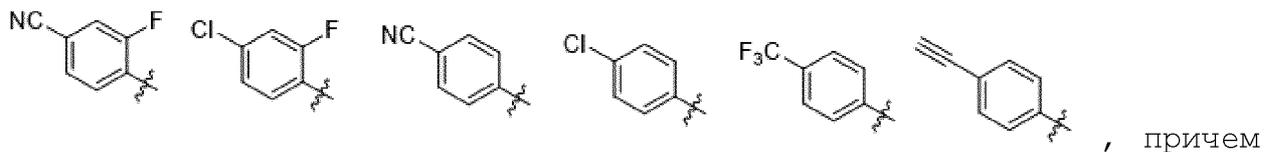
представляет собой , каждый R¹ независимо выбран из галогена, OH, CN, CF₃, C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ галогеналкила, C₁-C₂ алкокси, -NH₂, -NHC₁-C₂ алкила, -N(C₁-C₂ алкил)₂ и C₂-C₄ алкинила, необязательно замещенного циклопропаном; и m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого или шестнадцатого варианта реализации.

В восемнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, шестнадцатому или семнадцатому варианту реализации,



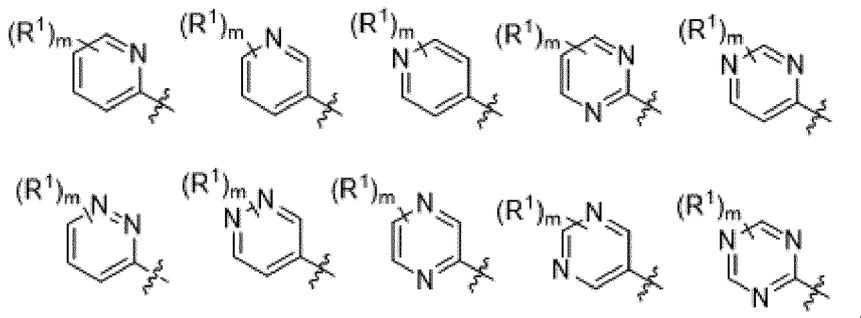
где кольцо А представляет собой , и m равен 0 или 1,

и R^1 представляет собой галоген, CN, CH_3 , CF_3 , OH или C_2-C_4 алкинил, необязательно замещенный циклопропаном; предпочтительно, кольцо А представляет собой



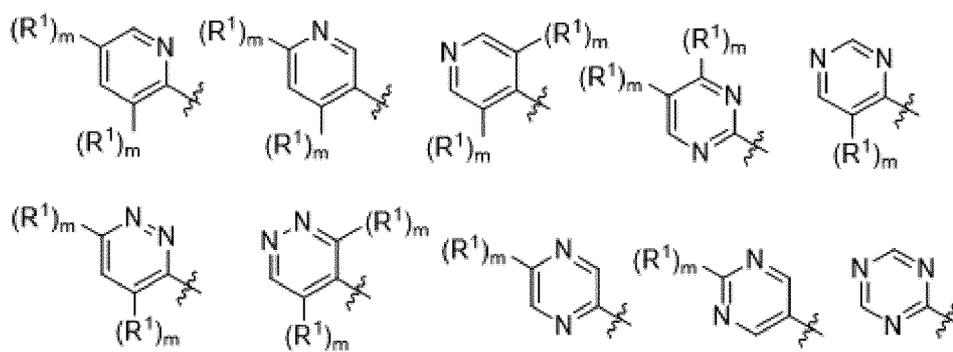
, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого или семнадцатого варианта реализации.

В девятнадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому или шестнадцатому варианту реализации, где кольцо А представляет собой



каждый R^1 независимо выбран из галогена, OH, CN, CF_3 , C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 алкокси, $-NH_2$, $-NHC_1-C_2$ алкила, $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ и C_2-C_4 алкинила, необязательно замещенного циклопропаном; и m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого или шестнадцатого варианта реализации.

В двадцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно девятнадцатому варианту реализации, где кольцо А представляет собой

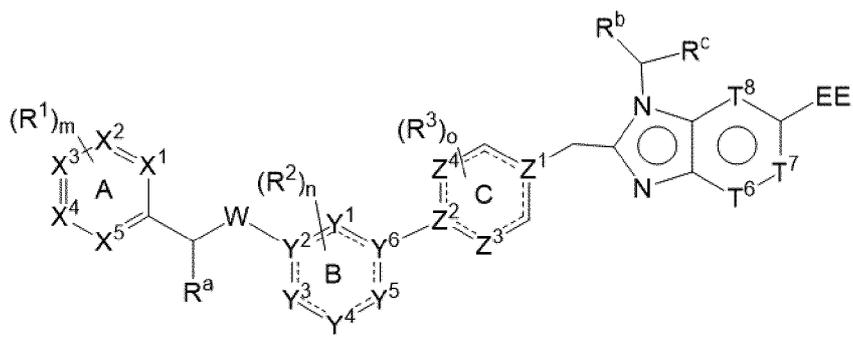


каждый из которых необязательно замещен галогеном, OH, CN, C≡CH, CH₃ или CF₃, m равен 0 или 1, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого или девятнадцатого варианта реализации.

В двадцать первом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно любому из первого-пятнадцатого и семнадцатого-двадцатого вариантов реализации, где W представляет собой O, NH или CH₂, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого или двадцатого варианта реализации.

В двадцать втором варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно любому из первого-двадцатого вариантов реализации, где R¹ выбран из галогена, CN, CH₃, CF₃ и C≡CH, причем остальные переменные такие, как определено для первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого или двадцать первого варианта реализации.

В двадцать третьем варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому варианту реализации, где соединение представлено структурной формулой (I'):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где

----- обозначает простую связь или двойную связь;

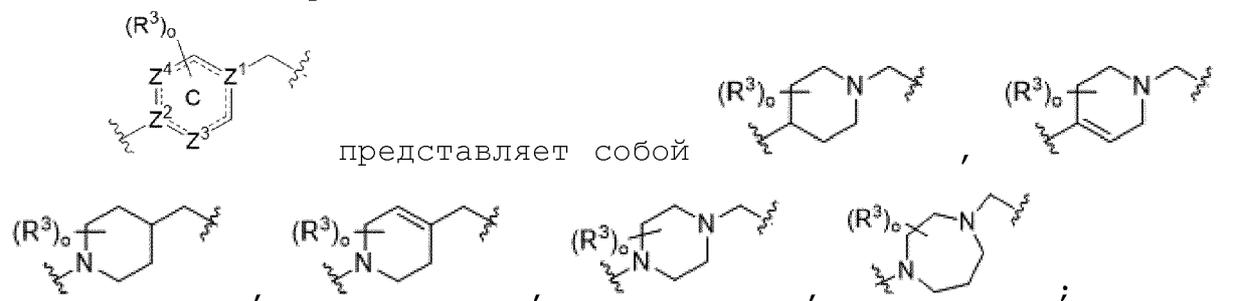
каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо выбран из N и CH; причем не более чем три из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N, и кольцо A не содержит 3 атома азота в кольце в 3 смежных положениях;

W выбран из O, $CR^{5'}R^{6'}$ и $NR^{5'}$;

каждый Y^1 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо выбран из N, NH, CH и CH_2 ;

каждый Y^2 и Y^6 независимо выбран из N, C или CH;

причем в кольце B присутствует не более 3 атомов азота, и кольцо B не содержит 3 атома азота в кольце в 3 смежных положениях;



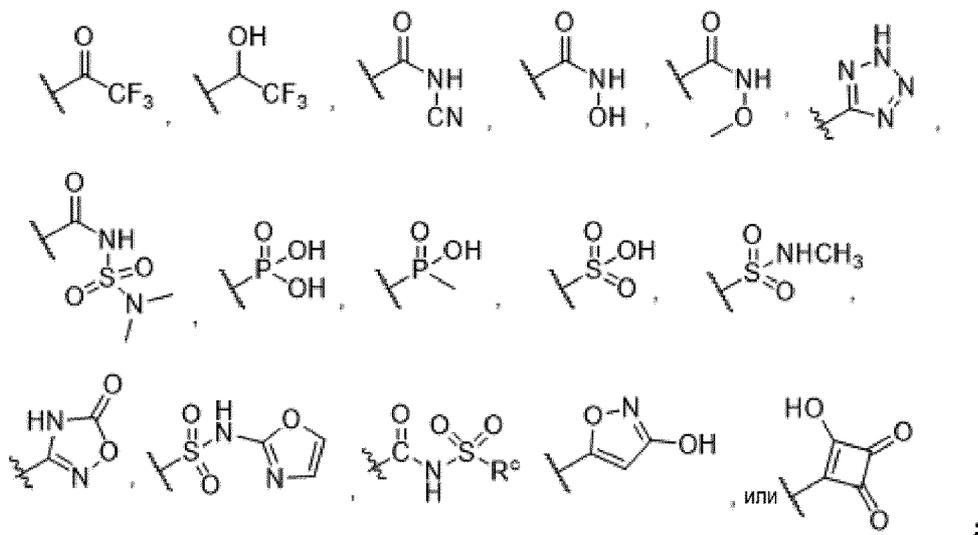
при условии, что если кольцо B представляет собой

то (1) W не является O, и/или (2) кольцо C не является

и/или (3) кольцо C не является , где Z^1 представляет собой N, и/или (4) кольцо A не является фенилом;

каждый T^6 , T^7 и T^8 независимо выбран из N и CR^4 ; и не более 2 из T^6 , T^7 и T^8 выбраны из N;

ЕЕ представляет собой $-\text{COOH}$,



R^a выбран из водорода, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, причем C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, представляющие собой R^a , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN и OH;

R^b представляет собой 5-6-членный гетероарил или 4-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, причем гетероарил или насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, представляющие собой R^b , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 гидроксialкила, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 галогеналкокси;

R^c представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый R^1 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $NR^{5'}R^{6'}$, фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный насыщенный или частично насыщенный циклоалкил и 3-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, причем C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, представляющие собой R^1 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, CN, OH и C_3-C_6 циклоалкила; и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, представляющие собой R^1 или входящие в состав группы, представляющей собой R^1 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 гидроксialкила, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 гидроксialкокси и $NR^{5'}R^{6'}$;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, оксо, C_1-C_6 алкила,

C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси и $NR^{5'}R^{6'}$; каждый R^3 независимо представляет собой галоген, $-CN$, оксо, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси; и/или

два R^3 совместно с кольцом C образуют 6-10-членный мостиковый гетероциклил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

каждый R^4 независимо представляет собой H , галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена;

каждый $R^{5'}$ и $R^{6'}$ независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

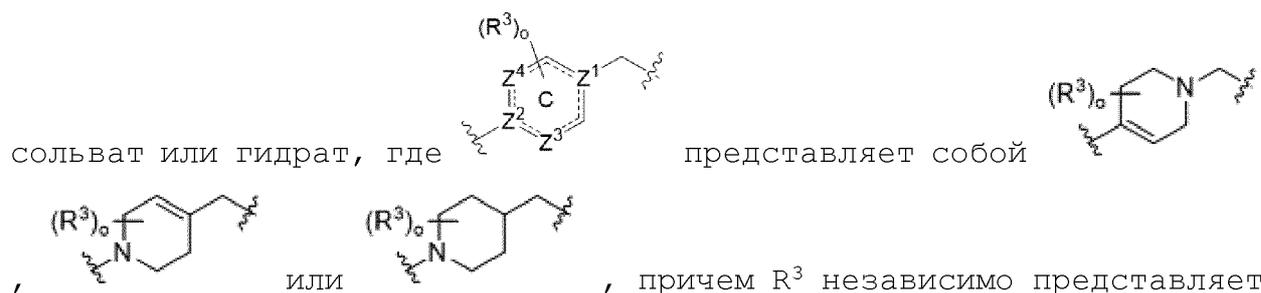
причем необязательно два R^1 ; два R^2 ; два R^3 ; R^a и R^1 ; R^a и R^2 ; R^1 и $R^{5'}$; R^2 и $R^{5'}$; совместно с соответствующим(-и) промежуточным(-и) атомом(-ами) углерода или гетероатомом(-ами) образуют фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или 4-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, $-CN$, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси и $NR^{5'}R^{6'}$;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

o равен 0, 1, 2, 3 или 4, при этом остальные переменные такие, как определено для первого варианта реализации.

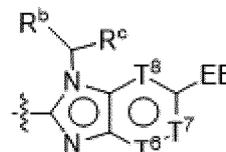
В двадцать четвертом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму или двадцать третьему (например, двадцать третьему) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер,



собой галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галогеналкил; и о равен 0, 1 или 2.

В двадцать пятом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему или двадцать четвертому (например, двадцать третьему или двадцать четвертому) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая

соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где



представляет собой

The three structures show variations of the fused bicyclic system. The first has substituents R^b, R^c, R⁴, and EE. The second has R^b, R^c, and EE. The third has R^b, R^c, and EE.

, причем R⁴ представляет собой Н или галоген, предпочтительно Н или F.

В двадцать шестом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому или двадцать пятому (например, двадцать третьему, двадцать четвертому или двадцать пятому) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где EE представляет собой

-COOH, -C(O)NHOH, -C(O)NHSO₂CH₃, -C(O)NHSO₂CF₃,

The structures show 1,2,4-triazole and 1,2,4-oxadiazole, both with a wavy line indicating a point of attachment.

или

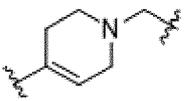
В двадцать седьмом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому,

десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому или двадцать шестому (например, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому или двадцать шестому) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер,

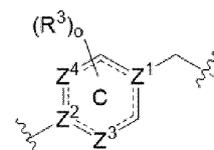
сольват или гидрат, где R^b представляет собой ,  или ; каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C_1-C_3 алкила; и R^c представляет собой H или C_1-C_3 алкил.

В двадцать восьмом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому или двадцать седьмому (например, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому или двадцать седьмому) варианту реализации или его фармацевтически

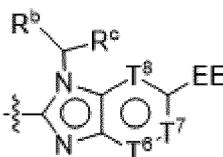
приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где

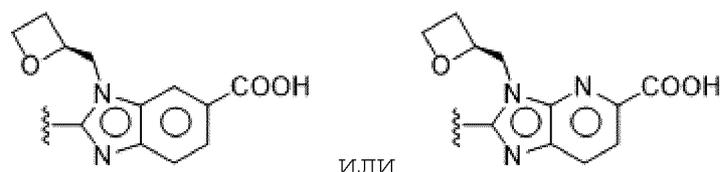
представляет собой  .

В двадцать девятом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому или двадцать восьмому (например,



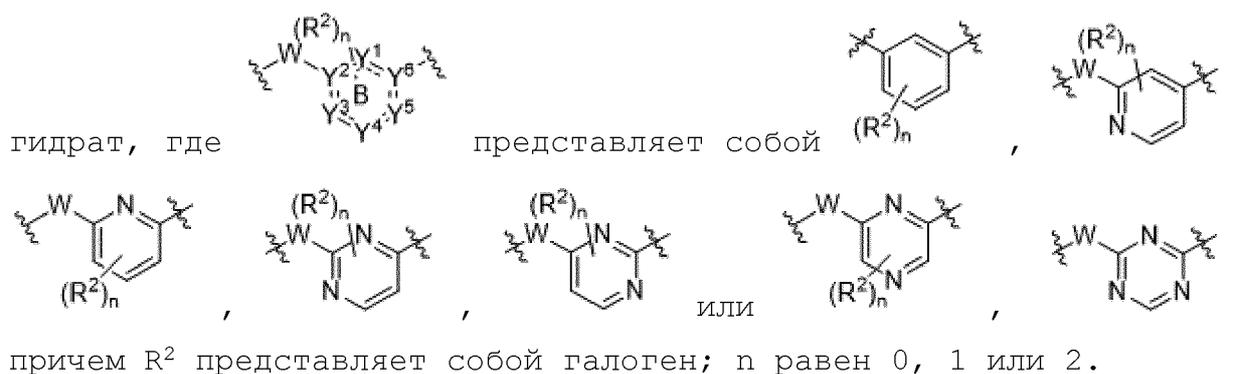
двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому или двадцать восьмому) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер,

сольват или гидрат, где  представляет собой

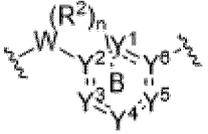


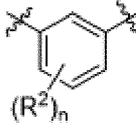
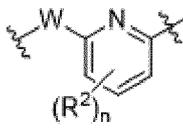
В тридцатом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому или двадцать девятому (например, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому или двадцать девятому) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где W представляет собой O, NH или CH₂, и R^a представляет собой H.

В тридцать первом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому или тридцатому (например, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому или тридцатому) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или



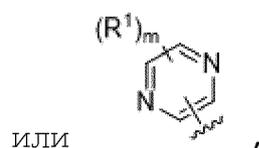
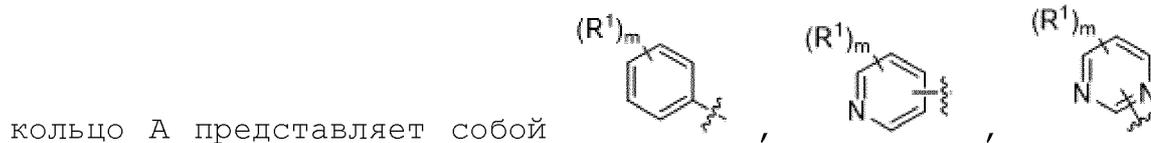
В тридцать втором варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому, тридцатому или тридцать первому (например, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому, тридцатому или тридцать первому) варианту реализации или его фармацевтически

приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где 

представляет собой  или ; R² представляет собой F; и n равен 0, 1 или 2.

В тридцать третьем варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому, тридцатому, тридцать первому или тридцать второму (например, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать

шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому, тридцатому, тридцать первому или тридцать второму) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где



каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкокси, C_2 - C_4 алкинила, необязательно замещенного циклопропилем, 5-6-членного гетероарила (где гетероатом в кольце представляет собой азот), необязательно замещенного C_1 - C_4 алкилом; и/или

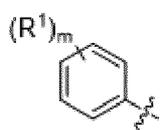
два R^1 совместно с соответствующими промежуточными атомами углерода образуют 4-7-членный гетероцикл (где гетероатом в кольце представляет собой азот и/или кислород), необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилом; и

m равен 0, 1, 2 или 3.

В тридцать четвертом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому, тридцатому, тридцать первому, тридцать второму или тридцать третьему (например, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому, тридцатому, тридцать первому, тридцать второму или тридцать третьему) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где W представляет собой O.

В тридцать пятом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому,

пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому, тридцатому, тридцать первому, тридцать второму, тридцать третьему или тридцать четвертому (например, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому, тридцатому, тридцать первому, тридцать второму, тридцать третьему или тридцать четвертому) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где кольцо А представляет собой



, каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, C_1 - C_4 алкокси, имидазолила, триазолила, пиридила и C_2 - C_4 алкинила, необязательно замещенного циклопропиллом; и m равен 0, 1 или 2.

В тридцать шестом варианте реализации в изобретении предложено соединение согласно первому, второму, третьему, четвертому, пятому, шестому, седьмому, восьмому, девятому, десятому, одиннадцатому, двенадцатому, тринадцатому, четырнадцатому, пятнадцатому, семнадцатому, восемнадцатому, девятнадцатому, двадцатому, двадцать первому, двадцать второму, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому, тридцатому, тридцать первому, тридцать второму, тридцать третьему, тридцать четвертому или тридцать пятому (например, двадцать третьему, двадцать четвертому, двадцать пятому, двадцать шестому, двадцать седьмому, двадцать восьмому, двадцать девятому, тридцатому, тридцать первому, тридцать второму, тридцать третьему, тридцать четвертому или тридцать пятому) варианту реализации или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где R^1 выбран из галогена и CN.

В тридцать седьмом варианте реализации соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат выбрано из соединений, описанных в примерах и в таблице 1.

В одном из вариантов реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому

из первого-тридцать седьмого вариантов реализации и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ лечения кардиометаболических и связанных с ними заболеваний, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически эффективного количества любого из соединений согласно любому из первого-тридцать второго вариантов реализации, где заболевание представляет собой СД1, СД2, преддиабет, идиопатический СД1 (типа 1b), LADA (латентный аутоиммунный диабет взрослых), EOD (проявляющийся в юности СД2), YOAD (атипичный диабет, проявляющийся в детстве), MODY (диабет взрослого типа у молодых), диабет, связанный с нарушением питания, гестационный диабет, гипергликемию, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек, диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, отложение висцерального жира, апноэ во время сна, ожирение (включая гипоталамическое ожирение и моногенное ожирение) и родственные сопутствующие заболевания (например, остеоартрит и недержание мочи), нарушения питания (включая синдром компульсивного переедания, нервную булимию и синдромы ожирения, такие как синдромы Прадера-Вилли и Барде-Бидля), набор массы тела вследствие применения других агентов (например, применения стероидов и антипсихотических средств), избыточное пристрастие к сахару, дислипидемию (включая гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, повышенный уровень общего холестерина, высокий уровень холестерина ЛПНП и низкий уровень холестерина ЛПВП), избыточное пристрастие к сахару, дислипидемию, гиперинсулинемию, НАЖБП (включая родственные заболевания, такие как стеатоз, НАСГ, фиброз, цирроз и печеночно-клеточная карцинома), НАСГ, фиброз, цирроз, печеночно-клеточную карциному, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз (включая ишемическую болезнь сердца), ишемическую болезнь сердца, заболевание периферических сосудов, гипертензию, дисфункцию эндотелия, нарушение растяжимости сосудов, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, травматическое повреждение мозга, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, липемию после приема пищи, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, болезнь Паркинсона, гипертрофию левого желудочка, болезнь периферических

артерий, макулярную дегенерацию, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, транзиторные ишемические атаки, рестеноз сосудов, нарушение метаболизма глюкозы, состояния с нарушением уровня глюкозы в плазме натощак, гиперурикемию, подагру, эректильную дисфункцию, нарушения кожи и соединительных тканей, псориаз, язвы стопы, язвенный колит, избыточный уровень аполиipoproteина В, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нарушение когнитивной деятельности, воспалительную болезнь кишечника, синдром короткого кишечника, болезнь Крона, колит, синдром раздраженного кишечника, предотвращение или лечение синдрома поликистозных яичников и лечение зависимости (например, алкогольной и/или наркотической зависимости).

Согласно дополнительному аспекту изобретение включает применение терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из первого-тридцать второго вариантов реализации в получении лекарственного средства для лечения субъекта, нуждающегося в этом, страдающего от кардиометаболических и связанных с ними заболеваний, где заболевание представляет собой СД1, СД2, преддиабет, идиопатический СД1 (типа 1b), LADA (латентный аутоиммунный диабет взрослых), EOD (проявляющийся в юности СД2), YOAD (атипичный диабет, проявляющийся в детстве), MODY (диабет взрослого типа у молодых), диабет, связанный с нарушением питания, гестационный диабет, гипергликемию, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек, диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, отложение висцерального жира, апноэ во время сна, ожирение (включая гипоталамическое ожирение и моногенное ожирение) и родственные сопутствующие заболевания (например, остеоартрит и недержание мочи), нарушения питания (включая синдром компульсивного переедания, нервную булимию и синдромы ожирения, такие как синдромы Прадера-Вилли и Барде-Бидля), набор массы тела вследствие применения других агентов (например, применения стероидов и антипсихотических средств), избыточное пристрастие к сахару, дислипидемию (включая гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, повышенный уровень общего холестерина, высокий уровень холестерина ЛПНП и низкий уровень холестерина ЛПВП), избыточное пристрастие к сахару, дислипидемию,

гиперинсулинемию, НАЖБП (включая родственные заболевания, такие как стеатоз, НАСГ, фиброз, цирроз и печеночно-клеточная карцинома), НАСГ, фиброз, цирроз, печеночно-клеточную карциному, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз (включая ишемическую болезнь сердца), ишемическую болезнь сердца, заболевание периферических сосудов, гипертензию, дисфункцию эндотелия, нарушение растяжимости сосудов, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, травматическое повреждение мозга, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, липемию после приема пищи, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, болезнь Паркинсона, гипертрофию левого желудочка, болезнь периферических артерий, макулярную дегенерацию, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, транзиторные ишемические атаки, рестеноз сосудов, нарушение метаболизма глюкозы, состояния с нарушением уровня глюкозы в плазме натощак, гиперурикемию, подагру, эректильную дисфункцию, нарушения кожи и соединительных тканей, псориаз, язвы стопы, язвенный колит, избыточный уровень аполипопротеина В, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нарушение когнитивной деятельности, воспалительную болезнь кишечника, синдром короткого кишечника, болезнь Крона, колит, синдром раздраженного кишечника, предотвращение или лечение синдрома поликистозных яичников и лечение зависимости (например, алкогольной и/или наркотической зависимости).

Следует понимать, что любой вариант реализации изобретения, включая те, что описаны только в разделе Примеры или в формуле изобретения, или только в одном из разделов настоящего описания, могут быть объединены с одним или более дополнительными вариантами реализации изобретения, если указанные комбинации явным образом не отвергаются или не являются неприемлемыми.

Краткое ОПИСАНИЕ графических материалов

На ФИГ. 1А и 1В показаны кривые зависимости доза-ответ для исследования рекрутинга GLP-1R/ β -аррестина при использовании определенных соединений согласно изобретению и GLP-1 (7-37) в качестве контроля. По вертикальной оси отложен относительный эффект исследуемых соединений, нормированный по уровню эффекта, выраженного в процентах, для природного лиганда GLP-1 (7-37). На

ФИГ. 1А сравнивают соединения 1, 10, 11, 19 и 35 с GLP-1 (7-37). На двух панелях на ФИГ. 1В сравнивают соединения 225, 237 и 239 (левая панель) и 236 и 238 (правая панель) с GLP-1 (7-37).

На ФИГ. 2А и 2В показаны кривые зависимости доза-ответ для исследования интернализации GLP-1R/ β -аррестина при использовании определенных соединений согласно изобретению и GLP-1 (7-37) в качестве контроля. По вертикальной оси отложен относительный эффект исследуемых соединений, нормированный по уровню эффекта, выраженного в процентах, для природного лиганда GLP-1 (7-37). На двух панелях на ФИГ. 2А сравнивают соединения 19 и 28 (левая панель) и соединения 9, 33 и 35 (правая панель), соответственно, с GLP-1 (7-37). На трех панелях на ФИГ. 2В сравнивают соединения 221, 222 и 225 (левая панель), 224 и 239 (средняя панель) и 236 (правая панель), соответственно, с GLP-1 (7-37).

На ФИГ. 3 и 4 показаны зависимости ответа в виде взаимодействия GLP-1R и β -аррестина 2 со временем, измеренного в исследовании NanoBit в присутствии указанных разных концентраций (последовательные 4-кратные разбавления) пептида GLP-1 (7-37) (природный агонист GLP-1R), а также двух типовых соединений согласно настоящей заявке (т.е. соединений 19 и 35). Черные кривые относятся к соединению 35. Очевидно, что соединения согласно изобретению имели другие профили по сравнению с природным пептидным агонистом GLP-1.

На ФИГ. 5А-5С показаны зависимости ответа от времени в исследовании NanoBit как для GLP-1 (7-37), так и для соединений 19, 10 или 35, соответственно, при разных концентрациях соединения.

На ФИГ. 6 показаны кривые зависимости доза-ответ для взаимодействия GLP-1R и β -аррестина 2, измеренного в исследовании NanoBit, для разных указанных моментов времени (т.е. 0, 15, 30, 60, 120, 210 и 300 с) в присутствии пептида GLP-1 (природный агонист GLP-1R), а также трех типовых соединений согласно настоящей заявке (т.е. соединений 10, 19 и 35). Произвольным образом для определения EC_{50} по кривой зависимости доза-ответ была выбрана точка $t=6$ мин (300 с). В качестве альтернативы, анализ/сбор данных можно проводить для получения значений EC_{50} после достижения максимальных сигналов для соединений в точке примерно 450-500 с (~ 8 мин).

На ФИГ. 7А-7В показаны кривые зависимости доза-ответ в исследовании GLP-1R/ β -аррестина NanoBit при использовании

определенных соединений согласно изобретению и GLP-1 (7-37) в качестве контроля. По вертикальной оси отложен относительный эффект исследуемых соединений, нормированный по уровню эффекта, выраженного в процентах, для природного лиганда GLP-1 (7-37). На двух панелях на ФИГ. 7А сравнивают данные для соединений 19 и 35 с GLP-1 (7-37), полученные через 3 мин и 5 мин, соответственно. На двух панелях на ФИГ. 7В сравнивают данные для соединения 10 с GLP-1 (7-37), полученные через 3 мин и 5 мин, соответственно.

На ФИГ. 8А-8F показано благоприятное фармакокинетическое (РК) свойство предложенных соединений по сравнению с контрольным соединением («соединение 418»), проявляющееся в виде по существу постоянных профилей зависимости концентрации в плазме от времени для соединений 19 (доза 1) (ФИГ. 8А), 28 (доза 1) (ФИГ. 8В), 29 (доза 2) (ФИГ. 8С), 225 (доза 2) (ФИГ. 8D), соединения 19 (доза 2) (ФИГ. 8Е) и соединения 418 (доза 2) (ФИГ. 8F), соответственно.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Обзор

Согласно одному из аспектов в изобретении предложено соединение любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A).

Согласно другому аспекту в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или гидрат, такие как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, в смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, такие, как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, такие как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для применения в предотвращении и/или лечении кардиометаболических и связанных с

ними заболеваний, обсуждаемых в настоящем документе, включая СД2, преддиабет, НАСГ и сердечно-сосудистое заболевание.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ лечения заболевания, при котором показан агонист GLP-1R, у субъекта, нуждающегося в указанном предотвращении и/или лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата или гидрата, таких как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

Согласно другому аспекту в изобретении предложено применение соединения любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата или гидрата, таких как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором показан агонист GLP-1R.

Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, такие как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан агонист GLP-1R.

Согласно другому аспекту в изобретении предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, при котором показан агонист GLP-1R, содержащая соединение любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или гидрат, такие как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

Соединение согласно каждому примеру или его фармацевтически приемлемая соль могут быть заявлены по отдельности или сгруппированы в любой комбинации с любым числом всех и любых вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или гидрат, такие как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе,

для применения в лечении и/или предотвращении кардиометаболических и связанных с ними заболеваний, обсуждаемых в настоящем документе, включая СД2, преддиабет, НАСГ и сердечно-сосудистое заболевание.

Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, такие как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, для применения в лечении и/или предотвращении кардиометаболических и связанных с ними заболеваний, включая диабет (СД1 и/или СД2, включая преддиабет), идиопатический СД1 (типа 1b), латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA), проявляющийся в юности СД2 (EOD), атипичный диабет, проявляющийся в детстве (YOAD), диабет взрослого типа у молодых (MODY), диабет, связанный с нарушением питания, гестационный диабет, гипергликемию, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек (например, острое нарушение почек, канальцевую дисфункцию, провоспалительные изменения проксимальных канальцев), диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, отложение висцерального жира, апноэ во время сна, ожирение (включая гипоталамическое ожирение и моногенное ожирение) и родственные сопутствующие заболевания (например, остеоартрит и недержание мочи), нарушения питания (включая синдром компульсивного переедания, нервную булимию и синдромы ожирения, такие как синдромы Прадера-Вилли и Барде-Бидля), набор массы тела вследствие применения других агентов (например, применения стероидов и антипсихотических средств), избыточное пристрастие к сахару, дислипидемию (включая гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, повышенный уровень общего холестерина, высокий уровень холестерина ЛПНП и низкий уровень холестерина ЛПВП), гиперинсулинемию, НАЖБП (включая родственные заболевания, такие как стеатоз, НАСГ, фиброз, цирроз и печеночно-клеточная карцинома), сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз (включая ишемическую болезнь сердца), заболевание периферических сосудов, гипертензию, дисфункцию эндотелия, нарушение растяжимости сосудов, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, травматическое повреждение мозга, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, липемию после приема

пищи, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, болезнь Паркинсона, гипертрофию левого желудочка, болезнь периферических артерий, макулярную дегенерацию, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, транзиторные ишемические атаки, рестеноз сосудов, нарушение метаболизма глюкозы, состояния с нарушением уровня глюкозы в плазме натощак, гиперурикемию, подагру, эректильную дисфункцию, нарушения кожи и соединительных тканей, псориаз, язвы стопы, язвенный колит, избыточный уровень аполипопротеина В, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нарушение когнитивной деятельности, воспалительную болезнь кишечника, синдром короткого кишечника, болезнь Крона, колит, синдром раздраженного кишечника, предотвращение или лечение синдрома поликистозных яичников и лечение зависимости (например, алкогольной и/или наркотической зависимости).

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой ожирение, расстройства питания, набор массы из-за применения других агентов, избыточное пристрастие к сахару и дислипидемию.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой ожирение.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой преддиабет.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой СД2.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой НАСГ.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой НАЖБП.

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, такое как гипертензия.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ усиления или стимуляции сигнальной системы цАМФ, опосредованной GLP-1R, с пониженным рекрутингом β -аррестина/аррестина-2, включающий введение соединения любой из формул, описанных выше (например, формул I, II-A, III-A и IV-A), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата или гидрата, таких как определено в любом из вариантов реализации, описанных в настоящем

документе. Это отчасти основано на том неожиданном факте, что соединения согласно изобретению, хотя и являются полными агонистами сигнальной системы цАМФ, опосредованной GLP-1R, также являются и частичными агонистами рекрутинга β -аррестина к активированному GLP-1R в отличие от GLP-1, природного лиганда GLP-1R, т.е. максимальный рекрутинг β -аррестина к активированному GLP-1R при применении соединений согласно изобретению ниже максимального рекрутинга β -аррестина при применении GLP-1. Указанные частичные агонисты и/или агонисты GLP-1R со смещенной активностью при воздействии на сигнальную систему цАМФ могут обеспечивать более продолжительную активность цАМФ при более высокой эффективности и пониженных побочных эффектах.

Таким образом, способ согласно изобретению можно предпочтительно применять для лечения любых заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, таких как диабет II типа (СД2) и родственные заболевания.

В определенных вариантах реализации лечение обеспечивает благоприятное действие в отношении гликемии в отсутствие сопутствующего усиления, или по меньшей мере при пониженном усилении, побочных эффектов в ЖКТ, таких как тошнота, рвота или диарея. В определенных вариантах реализации лечение обладает улучшенной переносимостью по сравнению с контрольным лечением, включающим нормальный или повышенный рекрутинг β -аррестина (такой как рекрутинг β -аррестина под действием GLP-1).

2. Определения

Термин «алкил» в настоящем документе обозначает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную группу формулы - $C_nH_{(2n+1)}$. Неограничивающие примеры включают метил, этил, пропил, бутил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил и гексил.

Термин «алкилен» в настоящем документе обозначает линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную группу формулы - C_nH_{2n} . Неограничивающие примеры включают этилен и пропилен.

Термин «циклоалкил» в настоящем документе обозначает циклическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере три атома углерода (например, C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 или C_{3-8} , или C_{3-6}). Циклоалкил может быть (полностью) насыщенным или частично насыщенным (т.е. неароматическим, например, представляет собой циклоалкенил или циклоалкинил) и может содержать одну или более углерод-углеродных двойных связей.

Полностью насыщенный циклоалкил имеет формулу $C_nH_{(2n-1)}$. Неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «галоген» в настоящем документе относится к фториду, хлориду, бромиду или йодиду.

Термин «гетероциклоалкил» или «гетероциклил» в настоящем документе относится к (полностью насыщенной или частично насыщенной, например, к гетероциклоалкенилу) 3-12-членной циклоалкильной группе, такой как определено выше, в которой один или более (например, от одного до четырех) атомов углерода в кольце заменены на группу, выбранную из -O-, -S- или -N-, где при атоме азота может находиться точка присоединения, или где атом азота может быть замещен, как предложено в рамках каждого варианта реализации. Если при атоме азота находится точка присоединения, то на изображении структуры гетероциклоалкила при указанном атоме азота может присутствовать атом водорода.

В общем случае, циклоалкил или гетероциклоалкил/гетероциклил может быть незамещенным или может быть замещен одним или более заместителями, если это допускает валентность, где заместители могут быть независимо выбраны из ряда групп, таких как оксо, -CN, галоген, алкил и алкоксил, необязательно алкильный заместитель может быть дополнительно замещен.

Термин «гетероарил» в настоящем документе относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому углеводороду, в котором по меньшей мере один из атомов углерода в кольце (как правило, от 1 до 4, чаще 1 или 2) заменен на гетероатом, независимо выбранный из кислорода, азота и серы. Таким образом, «5-14-членный гетероарил» включает моноциклические, бициклические или трициклические системы колец. Предпочтительно, в основе гетероарила лежит C_{5-8} арил, в котором один или более атомов углерода в кольце заменены на гетероатомы. Гетероарильная группа может быть присоединена через атом углерода в кольце или, если это позволяет валентность, через атом азота в кольце. В общем случае, гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен одним или более заместителями, если это допускает валентность, причем заместители независимо выбраны из галогена, OH, алкила, алкоксила и amino (например, NH_2 , NH-алкила, $N(алкил)_2$), необязательно, алкил может быть дополнительно замещен.

Некоторые сокращения, используемые в настоящем документе, включают: комнатная температура: КТ; метанол: MeOH; этанол: EtOH;

изопропанол: $iPrOH$; этилацетат: $EtOAc$; тетрагидрофуран: ТГФ; толуол: $PhCH_3$; карбонат цезия: Cs_2CO_3 ; бис(триметилсилил) амид лития: $LiHMDS$; трет-бутоксид натрия: $NaOtBu$; трет-бутоксид калия: $KotBu$; диизопропиламид лития: LDA ; триэтиламин: Et_3N ; N,N -диизопропилэтиламин: $DIPEA$; карбонат калия: K_2CO_3 ; диметилформамид: ДМФА; диметилацетамид: ДМАА; диметилсульфоксид: ДМСО; N -метил-2-пирролидинон: NMP ; гидрид натрия: NaN ; трифторуксусная кислота: ТФУК; ангидрид трифторуксусной кислоты: ТФУКА; ангидрид уксусной кислоты: Ac_2O ; дихлорметан: ДХМ; 1,2-дихлорэтан: ДХЭ; хлороводородная кислота: HCl ; 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен: DBU ; комплекс борана-диметилсульфида: BH_3 -ДМС; комплекс борана-тетрагидрофурана: BH_3 -ТГФ; алюмогидрид лития: $LiAlH_4$; уксусная кислота: $AcOH$; ацетонитрил: $MeCN$; p -толуолсульфокислота: пТСК; дибензилиденацетон: DBA ; 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин: $BINAP$; 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин): $dppe$; 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан: $DPPP$; 3-хлорпербензойная кислота: м-ХПБК; метил-трет-бутиловый эфир: МТВЭ; метансульфонил: Ms ; N -метилпирролидинон: NMP ; тонкослойная хроматография: ТСХ; сверхкритическая флюидная хроматография: СФХ; 4-(диметиламино)пиридин: $DMAP$; трет-бутилоксикарбонил: Boc ; гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло [4,5- b]пиридиный-3-оксида: $HATU$; петролейный эфир: ПЭ; гексафторфосфат 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония: $HBTU$; и 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол: $tris$; трис(дибензилиденацетон)дипалладий: $Pd_2(dba)_3$.

Спектры 1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предложенным структурам. Характеристические химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях относительно сигнала остаточного протона дейтерированного растворителя ($CHCl_3$ при 7,27 ppm; CD_2HOD при 3,31 ppm; $MeCN$ при 1,94 ppm; ДМСО при 2,50 ppm) и указаны при помощи традиционных сокращений, обозначающих основные пики: например, s , синглет; d , дуплет; t , триплет; q , квартет; m , мультиплет; ушир., уширенный пик. Спектры 1H ЯМР получали при напряженности магнитного поля 400 или 600 МГц, если конкретно не указано иное.

В настоящем документе волнистая линия обозначает место присоединения заместителя к другой группе.

Фармацевтически приемлемые соли

Фармацевтически приемлемые соли соединений любой из формул, описанных выше, включают соли присоединения кислоты и основания.

Подходящие соли присоединения кислоты получают из кислот, образующих нетоксичные соли. Примеры включают ацетатную, адипатную, аспартатную, бензоатную, безилатную, бикарбонатную/карбонатную, бисульфатную/сульфатную, боратную, камзилатную, цитратную, цикламатную, эдизилатную, эзилатную, формиатную, фумаратную, глюцептатную, глюконатную, глюкуронатную, гексафторфосфатную, гибензатную, гидрохлоридную/хлоридную, гидробромидную/бромидную, гидроиодидную/йодидную, изетионатную, лактатную, малатную, малеатную, малонатную, мезилатную, метилсульфатную, нафтилатную, 2-нафзилатную, никотинатную, нитратную, оротатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, фосфатную/гидрофосфатную/дигидрофосфатную, пироглутаматную, сахаратную, стеаратную, сукцинатную, таннатную, тартратную, тозилатную, трифторацетатную, 1,5-нафталиндисульфонатную и ксинафоатную соли.

Подходящие соли оснований получают из оснований, образующих нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, бис(2-гидроксиэтил)амин (диоламина), глицина, лизина, магния, меглумина, 2-аминоэтанола (оламина), калия, натрия, 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (tris или трометамин) и цинка.

Также могут быть получены полусоли (гемисоли) кислот и оснований, например, гемисульфатные соли и полусоли кальция. Обзор подходящих солей см. в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Содержание включено в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтически приемлемые соли соединений любой из формул, описанных в настоящем документе, могут быть получены одним или более из трех способов:

(i) путем приведения соединения любой из формул, описанных выше, во взаимодействие с целевой кислотой или основанием;

(ii) путем удаления лабильной к действию кислот или оснований защитной группы из подходящего предшественника соединения любой из формул, описанных выше, или путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием целевой кислоты или основания; или

(iii) путем превращения одной соли соединения любой из формул, описанных выше, в другую путем приведения во

взаимодействие с соответствующей кислотой или основанием или с использованием подходящей ионообменной колонки.

Все три взаимодействия, как правило, проводят в растворе. Полученная соль может осаждаться и может быть собрана путем фильтрования, или может быть выделена путем выпаривания растворителя. Степень ионизации полученной соли может варьироваться от полностью ионизированной до практически неионизированной.

Соединения любой из формул, описанных выше, и их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в несольватированных и сольватированных формах.

Сольваты и гидраты

Термин «сольват» в настоящем документе описывает молекулярный комплекс, содержащий соединение любой из формул, описанных выше, или его фармацевтически приемлемую соль и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола.

Термин «гидрат» используют, если указанный растворитель представляет собой воду.

В принятой в настоящее время системе классификации органических гидратов выделяют гидраты с изолированными областями растворителя, каналные гидраты или гидраты, координированные с ионами металла – см. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, K. R. Morris (ред. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Гидраты с изолированными областями растворителя представляют собой гидраты, в которых молекулы воды изолированы и не находятся в прямом контакте друг с другом, разделенные промежуточными органическими молекулами. В каналных гидратах молекулы воды находятся в структурированных каналах, в которых они находятся по соседству с другими молекулами воды. В гидратах, координированных с ионами металлов, молекулы воды связаны с ионом металла.

Если растворитель или вода прочно связаны, то комплекс может иметь четко определенную стехиометрию независимо от влажности. Тем не менее, если растворитель или воды связаны слабо, как в случае каналных сольватов и гигроскопичных соединений, то содержание воды/растворителя может зависеть от влажности и условий сушки. В указанных случаях нестехиометрические отношения могут являться нормой.

Стереоизомеры и другие вариации

Соединения любой из формул, описанных выше, могут проявлять один или более видов изомерии (например, оптической,

геометрической изомерии или таутомерии). Соединения любой из формул, описанных выше, также могут быть изотопно мечеными. Указанное изменение в неявной форме подразумевается для соединений любой из формул, описанных выше, фактически определенных при помощи ссылки на структурные отличительные признаки, и, таким образом, включено в рамки объема изобретения.

Соединения любой из формул, описанных выше, содержащие один или более асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. Если соединение любой из формул, описанных выше, содержит алкенильную или алкениленовую группу, то допускается наличие геометрических цис-/транс- (или Z-/E-) изомеров. Если структурные изомеры могут превращаться друг в друга, переходя через низкоэнергетический барьер, может возникать таутомерная изомерия («таутомерия»). Она может принимать форму протонной таутомерии в случае соединений любой из формул, описанных выше, содержащих, например, имино-, кето- или оксимовую группу, или так называемой валентной таутомерии в случае соединений, которые содержат ароматический фрагмент. Из этого следует, что отдельное соединение может проявлять более чем один тип изомерии.

Соединения, содержащие один или более хиральных центров, могут существовать в разных стереоизомерных формах. Стереоизомеры представляют собой соединения, которые различаются только пространственной конфигурацией. Стереоизомеры включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также рацематы и их смеси. Термин «геометрический изомер» относится к соединениям, содержащим по меньшей мере одну двойную связь, где двойная (-ые) связь (-и) может (могут) существовать в цис- (также называемой син- или *entgegen* (*E*)) или транс- (также называемой анти- или *zusammen* (*Z*)) формах, а также их смесях. Следует понимать, что если описываемое соединение обозначают при помощи названия или изображают при помощи структуры без указания стереохимии, то указанное название или структура включает один или более возможных стереоизомеров или геометрических изомеров, или смесь описанных стереоизомеров или геометрических изомеров.

Следует понимать, что если геометрический изомер обозначен при помощи названия или структуры, то указанный обозначенный при помощи названия или изображенный изомер присутствует в большем количестве по сравнению с другим изомером, то есть изомерная чистота обозначенного при помощи названия или изображенного

геометрического изомера составляет более 50%, например, по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Чистота геометрического изомера определяется отношением массы обозначенного при помощи названия или изображенного геометрического изомера в смеси к общей массе всех геометрических изомеров в смеси.

Рацемическая смесь обозначает наличие 50% одного энантиомера и 50% соответствующего другого энантиомера. Следует понимать, что если соединение, содержащее один хиральный центр, обозначено при помощи названия или изображено без указания стереохимии хирального центра, то его название или структура включает обе возможные энантиомерные формы (например, энантиомерно чистые, обогащенные одним из энантиомеров или рацемические формы) соединения. Следует понимать, что если соединение, содержащее два или более хиральных центров, обозначено при помощи названия или изображено без указания стереохимии хиральных центров, то его название или структура включает все возможные диастереомерные формы (например, диастереомерно чистые, обогащенные одним из диастереомеров и эквимоллярные смеси одного или более диастереомеров (например, рацемические смеси)) соединения.

Смеси энантиомеров и диастереомеров могут быть разделены на составляющие их энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными способами, такими как газовая хроматография на хиральной фазе, высокоэффективная жидкостная хроматография на хиральной фазе, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и диастереомеры также могут быть получены с использованием диастереомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметричного синтеза.

Если соединение обозначено при помощи названия или структуры, которое (-ая) относится к одному энантиомеру, то, если не указано иное, соединение имеет оптическую чистоту по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% (и его также называют «энантиомерно чистым»). Оптическая чистота представляет собой отношение массы в смеси обозначенного при помощи названия или изображенного энантиомера к общей массе в смеси обоих энантиомеров.

Следует понимать, что если стереохимия описанного соединения обозначена при помощи названия или изображена при помощи структуры, и обозначенная при помощи названия или изображенная

структура включает более чем один стереоизомер (например, в случае пары диастереомеров), то включены один из описанных стереоизомеров или любая смесь описанных стереоизомеров. Кроме того, следует понимать, что стереоизомерная чистота обозначенных при помощи названия или изображенных стереоизомеров составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Стереоизомерная чистота в данном случае определяется отношением общей массы в смеси обозначенных при помощи названия или структуры стереоизомеров к общей массе в смеси всех стереоизомеров.

Фармацевтически приемлемые соли соединений любой из формул, описанных выше, также могут содержать противоион, который является оптически активным (например, d-лактат или l-лизин) или представляет собой рацемат (например, dl-тарtrat или dl-аргинин).

Цис-/транс-изомеры могут быть разделены традиционными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, путем хроматографии и фракционной кристаллизации.

Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного), например, путем хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве альтернативы, рацемат (или рацемический предшественник) можно приводить во взаимодействие с подходящим оптически активным соединением, например, со спиртом или, в случае если соединение любой из формул, описанных выше, содержит кислотный или основной фрагмент, с основанием или кислотой, таким(такой) как l-фенилэтиламин или винная кислота. Полученная смесь диастереомеров может быть разделена путем хроматографии и/или фракционной кристаллизации, и один или более диастереомеров могут быть превращены в соответствующий(-е) чистый(-е) энантиомер(-ы) средствами, хорошо известными специалисту. Хиральные соединения любой из формул, описанных выше (и их хиральные предшественники) могут быть получены в обогащенной одним из энантиомеров форме путем хроматографии, как правило, ВЭЖХ, на асимметричной смоле с использованием подвижной фазы, состоящей из углеводорода, как правило, гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% по объему изопропанола, как правило, от 2% до 20%, и от 0 до 5% по объему алкиламина, как правило, 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата приводит к получению обогащенной смеси. Можно применять хиральную

хроматографию с использованием суб- и сверхкритических текучих сред. Способы хиральной хроматографии, подходящие для некоторых вариантов реализации настоящего изобретения, известны в данной области техники (см., например, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), стр. 223-249, и ссылки, цитируемые в указанной работе). Колонки могут быть получены в Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pa., USA, дочерней компании Daicel® Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan.

Необходимо подчеркнуть, что если соединения любой из формул, описанных выше, изображены в настоящем документе в одной таутомерной форме, то все возможные таутомерные формы включены в объем изобретения.

В настоящее изобретение также включены все фармацевтически приемлемые изотопно-меченные соединения любой из формул, описанных выше, где один или более атомом заменены на атомы, имеющие такое же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличающуюся(-еся) от атомной массы или массового числа, преобладающего для данного атома в природе.

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

Определенные изотопно-меченные соединения любой из формул, описанных выше, например, содержащие встроенный радиоактивный изотоп, подходят для исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы, тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно подходят для указанной задачи с учетом простоты их встраивания и доступных средств обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, определяемые повышенной метаболической стабильностью, например, повышение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке.

Замещение изотопами, испускающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может подходить для исследований позитронно-

эмиссионной томографии (ПЭТ) для оценки уровня занятости рецептора субстратом.

Изотопно-меченные соединения любой из формул, описанных выше, в общем случае, могут быть получены традиционными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, что описаны в прилагаемых примерах и примерах получения, с использованием соответствующего изотопно-меченного реагента вместо немеченного реагента, применявшегося ранее.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают сольваты, в которых растворитель, применяемый для кристаллизации, может быть замещен изотопом, например, представляет собой D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Пролекарства

Одним из способов реализации изобретения является введение соединения любой из формул, описанных выше, в форме пролекарства. Таким образом, определенные производные соединения любой из формул, описанных выше, которые могут иметь незначительную фармакологическую активность сами по себе или не иметь ее вовсе, при введении на поверхность или внутрь организма могут превращаться в соединение любой из формул, описанных выше, имеющее целевую активность, например, путем гидролитического расщепления, в частности, гидролитического расщепления, промотируемого ферментом эстеразой или пептидазой. Указанные производные называют «пролекарствами». Дополнительную информацию о применении пролекарств можно найти в *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, *ACS Symposium Series* (T. Higuchi and W. Stella) и *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (ред. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Также можно обратиться к *Nature Reviews/Drug Discovery*, 7:355, 2008, и *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 10:550, 2007.

Пролекарства в соответствии с изобретением, например, могут быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях любой из формул, описанных выше, на определенные фрагменты, известные специалистам в данной области техники, такие как «профрагменты», описанные, например, в *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (Elsevier, 1985) и Y. M. Choi-Sledeski and C. G. Wermuth, *Designing Prodrugs and Bioprecursors in Practice of Medicinal Chemistry*, (четвертое издание), раздел 28, 657-696 (Elsevier, 2015).

Таким образом, пролекарство в соответствии с изобретением представляет собой (а) сложноэфирное или амидное производное карбоновой кислоты в соединении любой из формул, описанных выше; (б) сложноэфирное, карбонатное, карбаматное, фосфатное или простое эфирное производное гидроксильной группы в соединении любой из формул, описанных выше; (с) амидное, иминовое, карбаматное или аминовое производное аминогруппы в соединении любой из формул, описанных выше; (d) оксимовое или иминовое производное карбонильной группы в соединении любой из формул, описанных выше; или (е) метильную, первичную спиртовую или альдегидную группу, которая может быть метаболически окислена до карбоновой кислоты, в соединении любой из формул, описанных выше.

Некоторые конкретные примеры пролекарств в соответствии с изобретением включают:

(i) если соединение любой из формул, описанных выше, содержит функциональную группу карбоновой кислоты ($-\text{COOH}$), сложный эфир указанного соединения, например, соединение, в котором атом водорода в функциональной группе карбоновой кислоты в соединении любой из формул, описанных выше, заменен на C_1 - C_8 алкил (например, этил) или $(\text{C}_1$ - C_8 алкил) $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ (например, ${}^t\text{BuC}(=\text{O})\text{OCH}_2-$);

(ii) если соединение любой из формул, описанных выше, содержит спиртовую функциональную группу ($-\text{OH}$), сложный эфир указанного соединения, например, соединение, в котором атом водорода в спиртовой функциональной группе в соединении любой из формул, описанных выше, заменен на $-\text{CO}(\text{C}_1$ - C_8 алкил) (например, метилкарбонил), или спирт этерифицирован аминокислотой;

(iii) если соединение любой из формул, описанных выше, содержит спиртовую функциональную группу ($-\text{OH}$), простой эфир указанного соединения, например, соединение, в котором атом водорода в спиртовой функциональной группе в соединении любой из формул, описанных выше, заменен на $(\text{C}_1$ - C_8 алкил) $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{OR}(=\text{O})(\text{OH})_2$;

(iv) если соединение любой из формул, описанных выше, содержит спиртовую функциональную группу ($-\text{OH}$), фосфат указанного соединения, например, соединение, в котором атом водорода в спиртовой функциональной группе в соединении любой из формул, описанных выше, заменен на $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ или $-\text{P}(=\text{O})(\text{ONa})_2$, или $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)_2\text{Ca}^{2+}$;

(v) если соединение любой из формул, описанных выше, содержит первичную или вторичную функциональную аминогруппу ($-\text{NH}_2$ или $-\text{NHR}$,

где $R \neq H$), амид указанного соединения, например, соединение, в котором в соответствующих случаях один или оба атома водорода в функциональной аминогруппе в соединении любой из формул, описанных выше, заменен(-ы) на (C_1-C_{10}) алканоил, $-COCH_2NH_2$, или аминогруппа изменена с использованием аминокислоты;

(vi) если соединение любой из формул, описанных выше, содержит первичную или вторичную функциональную аминогруппу ($-NH_2$ или $-NHR$, где $R \neq H$), амин указанного соединения, например, соединение, в котором в соответствующих случаях один или оба атома водорода в функциональной аминогруппе в соединении любой из формул, описанных выше, заменен(-ы) на $-CH_2OR(=O)(OH)_2$;

(vii) соединение, в котором карбоксильная группа в соединении любой из формул, описанных выше, заменена на метильную группу, группу $-CH_2OH$ или альдегидную группу.

Определенные соединения любой из формул, описанных выше, могут сами по себе являться пролекарствами других соединений любой из формул, описанных выше. Также допускается, что два соединения любой из формул, описанных выше, могут быть объединены с образованием пролекарства. В определенных случаях пролекарство соединения любой из формул, описанных выше, может быть получено путем образования внутренних связей между двумя функциональными группами в соединении любой из формул, описанных выше, например, с образованием лактона.

В описание соединений любой из формул, приведенных выше, включены соединения, как таковые, и их пролекарства. В изобретение включены указанные соединения любой из формул, описанных выше, а также фармацевтически приемлемые соли указанных соединений и фармацевтически приемлемые сольваты указанных соединений и солей.

3. Введение и дозирование

Как правило, соединение согласно изобретению вводят в количестве, эффективном для лечения состояния, такого как описано в настоящем документе. Соединения согласно изобретению могут быть введены в виде соединения как такового или, в качестве альтернативы, в виде его фармацевтически приемлемой соли. Для задач введения и дозирования соединение как таковое или его фармацевтически приемлемую соль называют просто соединениями согласно изобретению.

Соединения согласно изобретению вводят любым подходящим способом в виде фармацевтической композиции, предназначенной для указанного способа, в дозе, эффективной для предполагаемого

лечения. Соединения согласно изобретению могут быть введены перорально, ректально, внутривагинально, парентерально или местно.

Соединения согласно изобретению могут быть введены перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, в результате чего соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или можно применять трансбуккальное или подъязычное введение, в результате чего соединение поступает в кровоток напрямую из полости рта.

В другом варианте реализации соединения согласно изобретению также могут быть введены напрямую в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие средства парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, внутрижелудочковое, интрауретральное, внутригрудинное, интракраниальное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства парентерального введения включают игольчатые (включая микроигольчатые) инъекторы, безыгольные инъекторы и средства инфузии.

В другом варианте реализации соединения согласно изобретению также могут быть введены местно на кожу или слизистую оболочку, т.е. дермально или трансдермально. В другом варианте реализации соединения согласно изобретению также могут быть введены интраназально или путем ингаляции. В другом варианте реализации соединения согласно изобретению могут быть введены ректально или внутривагинально. В другом варианте реализации соединения согласно изобретению также могут быть введены напрямую в глаз или ухо.

Режим введения соединений согласно изобретению и/или композиций, содержащих указанные соединения, определяется рядом факторов, включая тип, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния; способ введения; и активность конкретного применяемого соединения. Таким образом, режим введения может изменяться в широких пределах. В одном из вариантов реализации общая дневная доза соединения согласно изобретению, как правило, составляет от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг (т.е. мг соединения согласно изобретению на кг массы тела) для лечения указанных состояний, обсуждаемых в настоящем документе. В другом варианте реализации общая дневная доза соединения согласно изобретению составляет от примерно 0,01 до примерно 30 мг/кг, и в другом варианте реализации от примерно 0,03 до примерно 10 мг/кг, и еще в одном варианте реализации от примерно 0,1 до примерно 3 мг/кг. Нередко введение соединений согласно

изобретению повторяют несколько раз в день (как правило, не более 4 раз). При желании, для увеличения общей дневной дозы, как правило, можно вводить несколько доз в день. В определенных вариантах реализации пациент представляет собой человека, такого как человек, страдающий от одного из заболеваний или нарушений, описанных в других разделах настоящего документа, которые поддаются лечению.

При пероральном введении композиции могут быть обеспечены в виде 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 у пациента. Лекарственное средство, как правило, содержит от примерно 0,01 мг до примерно 500 мг активного ингредиента или, в другом варианте реализации, от примерно 1 до примерно 100 мг активного ингредиента. Внутривенные дозы могут составлять от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг/минута при постоянной скорости инфузии.

Подходящие субъекты или пациенты согласно изобретению включают субъектов-млекопитающих, включая человека, или млекопитающих, не являющихся человеком, таких как приматы, грызуны (мыши, крысы, хомяки, кролики и т.д.). В одном из вариантов реализации подходящими субъектами являются люди. Субъекты-люди могут быть любого пола и находиться на любой стадии развития. В определенных вариантах реализации человек представляет собой ребенка младше 18 лет, 15 лет или примерно 14 лет, 12 лет, 10 лет или младше 5 лет.

4. Фармацевтические композиции

В другом варианте реализации изобретение включает фармацевтические композиции. Указанные фармацевтические композиции содержат соединение согласно изобретению, присутствующее совместно с фармацевтически приемлемым носителем. Также могут присутствовать другие фармакологически активные вещества.

В настоящем документе «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, диспергирующие среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, задерживающие всасывание, и т.д., которые являются физиологически совместимыми. Примеры фармацевтически приемлемых носителей в композиции включают одно или более из воды, солевого раствора, фосфатного буферного раствора, декстрозы, глицерина,

этанола и т.д., а также их комбинации, и могут включать изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит или сорбит. Могут быть включены фармацевтически приемлемые вещества, такие как увлажнители, или небольшие количества вспомогательных веществ, таких как увлажнители или эмульгаторы, консерванты или буферы, которые увеличивают срок хранения или эффективность антителя или фрагмента антителя.

Композиции согласно изобретению могут иметь разнообразные формы. Они включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекции и инфузии), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения.

Типовые композиции имеют форму растворов для инъекции или инфузии, такие как композиции, в целом, схожие с теми, что используют для пассивной иммунизации человека антителами. Одним из способов введения является парентеральный (например, внутривенный, подкожный, интраперитонеальный, внутримышечный). В другом варианте реализации антитело вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В еще одном варианте реализации антитело вводят путем внутримышечной или подкожной инъекции.

Пероральное введение твердой лекарственной формы можно, например, проводить в отдельных стандартных формах, таких как твердые или мягкие капсулы, пилюли, крахмальные капсулы, леденцы или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество по меньшей мере одного соединения согласно изобретению. В другом варианте реализации пероральное введение можно проводить в форме порошка или гранулы. В другом варианте реализации пероральная лекарственная форма представляет собой форму для подъязычного введения, такую как, например, леденец. В указанных твердых лекарственных формах соединения любой из формул, описанных выше, традиционно объединяют с одним или более адъювантами. Указанные капсулы или таблетки могут содержать состав с контролируемым высвобождением. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты или могут быть получены с использованием кишечнорастворимых покрытий.

В другом варианте реализации пероральное введение можно осуществлять в жидкой лекарственной форме. Жидкие лекарственные

формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, традиционно применяемые в данной области техники (например, воду). Указанные композиции также могут содержать адъюванты, такие как увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, вкусоароматические добавки (например, подсластители) и/или ароматизаторы.

В другом варианте реализации изобретение включает парентеральную лекарственную форму.

«Парентеральное введение» включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, интраперитонеальное введение, внутримышечные инъекции, внутригрудинные инъекции и инфузию. Инъекционные препараты (т.е. стерильные инъекционные или масляные суспензии) могут быть получены согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергирующих агентов, увлажнителей и/или суспендирующих агентов.

В другом варианте реализации изобретение включает лекарственную форму для местного введения.

«Местное введение» включает, например, чрескожное введение, например, с использованием чрескожных пластырей или устройств для ионтофореза, внутриглазное введение или интраназальное, или ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, местные гели, распыляемые составы, мази и кремы. Состав для местного введения может включать соединение, которое повышает всасывание или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Если соединения согласно настоящему изобретению вводят при помощи чрескожного устройства, то введение осуществляют с использованием резервуарного пластыря или пластыря с пористой мембраной, или пластыря из нескольких твердых матриц. Типовые составы для указанной задачи включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пенки, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, губки, волокна, бинты и микроэмульсии. Также можно применять липосомы. Типовые носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены агенты, повышающие проницаемость, - см., например, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.*, 88:955-958, 1999.

Составы, подходящие для местного введения в глаза, включают, например, глазные капли, где соединение согласно настоящему

изобретению растворено или суспендировано в подходящем носителе. Типовой состав, подходящий для внутриглазного или внутриушного введения, может иметь форму капель измельченной суспензии или раствора в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН. Другие составы, подходящие для внутриглазного и внутриушного введения, включают мази, биоразлагаемые (т.е. губки из всасываемого геля, коллагеновые) и небiorазлагаемые (т.е. силиконовые) имплантаты, капсулы-имплантаты, линзы и дисперсные или пузырьковые системы, такие как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозные полимер, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например, геллановая камедь, может быть включен совместно с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Указанные составы также могут быть доставлены путем ионтофореза.

Для интраназального введения или введения путем ингаляции соединения согласно изобретению эффективно доставляют в виде раствора или суспензии из контейнера распыляемого состава с насосом, который(-ая) выдавливается или откачивается пациентом, или в виде распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением или небулайзера с использованием подходящего вытеснителя. Составы, подходящие для интраназального введения, как правило, вводят в виде сухого порошка (либо отдельно, либо в смеси, например, в сухой смеси с лактозой, либо в виде частиц из смешанных компонентов, например, в смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухих порошков или в виде распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, насоса, пульверизатора, распылителя (предпочтительно распылителя, в котором используются электрогидродинамические силы для получения мелкой взвеси) или небулайзера совместно с подходящим вытеснителем, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, или без него. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

В другом варианте реализации изобретение включает ректальную лекарственную форму. Указанная ректальная лекарственная форма может представлять собой, например, суппозиторий. Масло какао представляет собой традиционную основу суппозиториев, но в соответствующих случаях можно применять разные альтернативные варианты.

Также можно применять другие материалы-носители и режимы введения, известные в области фармацевтики. Фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть получены любым из способов, хорошо известных в фармацевтике, таким как эффективные способы получения составов и введения.

Указанные выше факторы, касающиеся эффективных способов получения составов и введения, хорошо известны в данной области техники и описаны в стандартных справочниках. Получение лекарственных средств обсуждается, например, в Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman et al., ред., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Kibbe et al., ред., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (3^e изд.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

5. Совместное введение

Соединения согласно изобретению можно применять по отдельности или в комбинации с другими терапевтическими агентами. В изобретении предложены любые применения, способы или композиции, такие как определено в настоящем документе, где соединение согласно любому из вариантов реализации любой из формул, описанных выше в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, применяют в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, обсуждаемыми в настоящем документе.

Введение двух или более соединений «в комбинации» означает, что все соединения вводят с небольшими временными интервалами, таким образом, каждое из них может обеспечивать биологический эффект в пределах одного временного промежутка. Присутствие одного агента может изменять биологические эффекты другого(-их) соединения(-ий). Два или более соединений могут быть введены одновременно, параллельно или последовательно. Кроме того, одновременное введение может быть реализовано путем смешивания соединений до введения или путем введения соединений в один момент времени, но в отдельных лекарственных формах в один или разные участки введения.

Фразы «параллельное введение», «совместное введение», «одновременное введение» и «вводить одновременно» означают, что соединения вводят в комбинации.

В другом варианте реализации в изобретении предложены способы лечения, которые включают введение соединений согласно 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 настоящем документе.

В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят совместно агентом против диабета, включая, но не ограничиваясь указанными, бигуанид (например, метформин), сульфонилмочевину (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликлопирамид, глимепирид или глипизид), тиазолидиндион (например, пиоглитазон, розиглитазон или лобеглитазон), глитазар (например, сароглитазар, алаглитазар, мураглитазар или тесаглитазар), меглитинид (например, натеглинид, репаглинид), ингибитор дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемигглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, дутоглиптин или омариглиптин), глитазон (например, пиоглитазон, розиглитазон, балаглитазон, ривоглитазон или лобеглитазон), ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) (например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат, ремоглифлозина этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLTL1, агонист GPR40 (агонист FFAR1/FFA1, например, фасиглифам), глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (GIP) и его аналоги, ингибитор альфа-глюкозидазы (например, воглибозу, акарбозу или миглитол) или инсулин или аналог инсулина, включая фармацевтически приемлемые соли конкретных указанных агентов и фармацевтически приемлемые сольваты указанных агентов и солей.

В другом варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят совместно с агентом против ожирения, включая, но не ограничиваясь указанными, пептид YY или его аналог, агонист рецептора нейропептида Y 2 типа (NPYR2), антагонист NPYR1 или NPYR5, антагонист каннабиноидного рецептора 1 типа (CB1R), ингибитор липазы (например, орлистат), проостровковый пептид человека (HIP), агонист рецептора меланокортина 4 (например, сетмеланотид), антагонист рецептора меланин-концентрирующего гормона 1, агонист фарнезоидного рецептора X (FXR) (например, обетихолевую кислоту), зонисамид, фентермин (отдельно или в комбинации с топираматом), ингибитор обратного захвата норэпинефрина/дофамина (например, бупропион), антагонист

опиоидных рецепторов (например, налтрексон), комбинацию ингибитора обратного захвата норэпинефрина/дофамина и антагониста опиоидных рецепторов (например, комбинацию бупропиона и налтрексона), аналог GDF-15, сибутрамин, агонист холецистокинина, амилин и его аналоги (например, прамлинтид), лептин и его аналоги (например, метрелептин), серотонергический агент (например, лоркасерин), ингибитор метионин-аминопептидазы 2 (MetAP2) (например, белораниб или ZGN-1061), фендиметразин, диэтилпропион, бензфетамин, ингибитор SGLT2 (например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат, ремоглифлозина этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLT1, двойной ингибитор SGLT2/SGLT1, модулятор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), активатор AMP-активированной протеинкиназы (AMPK), биотин, модулятор рецептора MAS или агонист глюкагонового рецептора (отдельно или в комбинации с другим агонистом GLP-1R, например, лираглутид, эксенатид, дилаглутид, албиглутид, ликсисенатид или семаглутид), включая фармацевтически приемлемые соли конкретных указанных агентов и фармацевтически приемлемые сольваты указанных агентов и солей.

В другом варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят совместно с агентом для лечения НАСГ, включая, но не ограничиваясь указанными, PF-05221304, агонист FXR (например, обетихолевую кислоту), агонист PPAR α/δ (например, элафибранор), синтетический конъюгат жирной кислоты-желчной кислоты (например, арамхол), ингибитор каспазы (например, эмрикасан), моноклональное антитело к гомологу 2 лизилоксидазы (LOXL2) (например, симтузумаб), ингибитор галектина 3 (например, GR-MD-02), ингибитор MAPK5 (например, GS-4997), двойной 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 3037M0), ингибитор ASBT (например, воликсibat), ингибитор ацетил-CoA карбоксилазы (ACC) (например, NDI 010976), ингибитор кетогексокиназы (КHK), ингибитор диацилглицерил-ацилтрансферазы 2 (DGAT2), антагонист рецептора CB1, антитело к CB1R или ингибитор киназы, регулирующей сигнал апоптоза 1 (ASK1), включая фармацевтически приемлемые соли конкретных указанных агентов и фармацевтически приемлемые сольваты указанных агентов и солей.

Указанные агенты и соединения согласно изобретению могут быть объединены с фармацевтически приемлемыми носителями, такими как солевой раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и т.д. Конкретный режим введения, т.е. доза, время введения и повторное введение, зависит от конкретного индивидуума и анамнеза этого индивидуума.

Приемлемые носители, вспомогательные вещества и стабилизаторы нетоксичны для потребителей во всех применяемых дозировках и концентрациях и могут содержать буферы, такие как фосфатный, цитратный и буферы на основе других органических кислот; соли, такие как хлорид натрия; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; хлорид бензалкония, хлорид бензетония; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); низкомолекулярные (содержащие менее чем примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или Ig; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатообразующие агенты, такие как ЭДТА; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Липосомы, содержащие указанные агенты и/или соединения согласно изобретению, получают способами, известными в данной области техники, такими как описаны в патентах США №4485045 и 4544545. Липосомы с повышенным временем пребывания в кровотоке описаны в патенте США №5013556. Особенно подходящие липосомы могут быть получены способом выпаривания в обращенной фазе с использованием жидкой композиции, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и производное ПЭГ и фосфатидилэтаноламина (ПЭГ-ФЭ). Липосомы экструдируют через фильтры с заданным размером пор для получения липосом целевого диаметра.

Указанные агенты и/или соединения согласно изобретению также могут быть заключены в микрокапсулы, полученные, например, способами коацервации или полимеризации на границе раздела,

например, гидроксиметилцеллюлозы или микрокапсул желатина и микрокапсул поли(метилметакрилата), соответственно, в коллоидных системах доставки лекарственных средств (например, в липосомах, микросферах альбумина, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Указанные способы описаны в *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 20^e изд., Mack Publishing (2000).

Можно применять препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение любой из формул, описанных выше, которые присутствуют в виде формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США №3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и 7-этил-L-глутамата, неразлагаемый этилен-винилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты-гликолевой кислоты, такие как те, что применяются в LUPRON DEPOT™ (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты-гликолевой кислоты и ацетата леупролида), ацетат-изобутират сахарозы и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

Составы для применения путем внутривенного введения должны быть стерильными. Это может быть легко реализовано, например, путем фильтрования через стерильные фильтрующие мембраны. Соединения согласно изобретению, в общем случае, могут быть помещены в контейнер, содержащий отверстие для стерильного доступа, например, во внутривенную капельницу или пробирку, содержащую пробку, которая может быть проткнута иглой для подкожной инъекции.

Подходящие эмульсии могут быть получены с использованием коммерчески доступных жировых эмульсий, таких как Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ и Lipiphysan™. Активный ингредиент может быть либо растворен в предварительно смешанной эмульсионной композиции, либо, в качестве альтернативы, может быть растворен в масле (например, в соевом масле, сафлоровом масле, хлопковом масле, кунжутном масле, кукурузном масле или арахисовом масле), после чего получают эмульсию путем смешения с фосфолипидом (например, с яичными фосфолипидами, соевыми фосфолипидами или соевым лецитином) и водой. Следует понимать, что можно добавлять

и другие ингредиенты, например, глицерин или глюкозу, для регулирования тоничности эмульсии. Подходящие эмульсии, как правило, содержат вплоть до 20% масла, например, от 5 до 20%. Жировая эмульсия может содержать капли жира размером от 0,1 до 1,0 мкм, в частности, от 0,1 до 0,5 мкм, и имеют рН в диапазоне от 5,5 до 8,0.

Эмульсионные композиции могут представлять собой композиции, полученные смешением соединения согласно изобретению с Intralipid™ или ее компонентами (соевое масло, яичные фосфолипиды, глицерин и вода).

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как приведено выше. В некоторых вариантах реализации композиции вводят пероральным или интраназальным способом в дыхательные пути для местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительно стерильных фармацевтически приемлемых растворителях могут быть распылены с использованием газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или же распыляющее устройство может быть присоединено к дыхательной маске, кислородной палатке или аппарату вентиляции легких с перемежающимся положительным давлением. Композиции в виде растворов, суспензий или порошков могут быть введены, предпочтительно перорально или интраназально, из устройств, которые доставляют состав надлежащим образом.

6. Наборы

Согласно другому аспекту изобретения предложены наборы, содержащие соединение любой из формул, описанных выше, или фармацевтические композиции, содержащие соединение любой из формул, описанных выше, согласно изобретению. Набор может включать, в дополнение к соединению любой из формул, описанных выше, согласно изобретению или содержащей его фармацевтической композиции, диагностические или терапевтические агенты. Набор также может включать инструкции по применению в способе диагностики или терапии. В некоторых вариантах реализации набор включает соединение любой из формул, описанных выше, или содержащую его фармацевтическую композицию и диагностический агент. В других вариантах реализации набор включает соединение

любой из формул, описанных выше, или содержащую его фармацевтическую композицию.

В еще одном варианте реализации изобретение включает наборы, которые подходят для применения для реализации способов лечения, описанных в настоящем документе. В одном из вариантов реализации набор содержит первую лекарственную форму, содержащую одно или более соединений согласно изобретению в количестве, достаточном для реализации способов согласно изобретению. В другом варианте реализации набор содержит одно или более соединений согласно изобретению в количестве, достаточном для реализации способов согласно изобретению, и контейнер для дозировки.

7. Получение

Соединения любой из формул, описанных выше, могут быть получены общими и конкретными способами, описанными ниже, в рамках общих знаний квалифицированных специалистов в области синтетической органической химии. Указанная общая информация может быть найдена в стандартных справочниках, таких как *Comprehensive Organic Chemistry*, ред. 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 (опубликовано Wiley-Interscience). Исходные вещества, применяемые в настоящем документе, являются коммерчески доступными или могут быть получены традиционными способами, известными в данной области техники.

Следует отметить, что при получении соединений любой из формул, описанных выше, некоторые способы получения, описанные в настоящем документе, могут требовать введения защиты удаленных функциональных групп (например, первичного амина, вторичного амина, карбоксила в любом из предшественников соединений любой из формул, описанных выше). Необходимость в указанной защите может варьироваться в зависимости от природы удаленных функциональных групп и условий способа получения. Необходимость в указанной защите может быть легко определена специалистом в данной области техники. Применение указанных способов введения/удаления защиты также находится в рамках компетенции специалистов в данной области техники. Общее описание защитных групп и их применения см. в Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Например, определенные соединения содержат функциональные первичные аминогруппы или группы карбоновых кислот, которые могут

мешать взаимодействиям по другим участкам молекулы, если оставить их незащищенными. Соответственно, указанные функциональные группы могут быть защищены подходящей защитной группой, которая может быть удалена на последующей стадии. Подходящие защитные группы для защиты аминов и карбоновых кислот включают защитные группы, традиционно применяемые в синтезе пептидов (такие как N-трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc) для аминов, и низшие алкильные или бензиловые сложные эфиры для карбоновых кислот), которые, в общем случае, не имеют химической активности в описанных условиях взаимодействия и, как правило, могут быть удалены без химического изменения других функциональных групп в соединениях любой из формул, описанных выше.

Предполагается, что на схемах, описанных далее, приведено общее описание методик, применяемых для получения соединений согласно настоящему изобретению. Некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут содержать один или несколько хиральных центров, имеющих стереохимию, обозначенную (R)- или (S)-. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что все превращения во время синтеза могут быть проведены аналогичным образом независимо от того, обогащены ли вещества одним из энантиомеров или представляют собой рацематы. Кроме того, разделение для выделения целевого оптически активного вещества может быть проведено в любой желаемый момент последовательности хорошо известными способами, такими как описано в настоящем документе и в химической литературе.

Аминосодержащие соединения, полученные способами, описанными в настоящем документе, можно алкилировать защищенным 2-бромацетатом в присутствии подходящего основания, такого как K_2CO_3 , Et_3N , NaN или $LiHMDS$, в полярном апротонном растворителе, включая, но не ограничиваясь указанными, ДМФА, ДМАА, ДМСО или NMP, для получения соединений. Стандартный гидролиз сложного эфира может быть проведен для получения кислот. Если Rg^2 представляет собой трет-бутил, то можно применять стандартные способы удаления защитных групп в кислотных условиях, такие как TФУК/ДХМ, $HCl/1,4$ -диоксан, $HCl/EtOAc$, или в других подходящих условиях, для получения кислот.

ПРИМЕРЫ

Активация рецептора, сопряженного с G белком (GPCR), GLP-1R его природным лигандом GLP-1 вызывает рекрутинг множества

внутриклеточных белков, каждый из которых может активировать разные сигнальные пути, главным образом, активацию последующих G белков каскада (которая может быть измерена по выработке цАМФ), рекрутинг β -аррестина и/или последующую интернализацию комплекса GPCR (т.е. GLP-1R) - β -аррестин. В отличие от природного лиганда GLP-1, определенные агонисты GLP-1R представляют собой так называемые «агонисты со смещенной активностью», т.е. они предпочтительно стимулируют лишь подгруппы природных сигнальных путей, такие как путь активации G белка/выработки цАМФ, по сравнению с рекрутингом β -аррестина и/или последующей интернализацией комплекса GPCR (т.е. GLP-1R) - β -аррестин. В приведенных ниже исследованиях предложены средства для измерения уровня разных последующих сигнальных путей каскада после активации предложенными соединениями.

Биологический пример 1: Исследование GLP-1R/ β -аррестина и исследование интернализации для демонстрации активации взаимодействия GLP-1R/ β -аррестина низкомолекулярным соединением

GLP1 играет важную физиологическую роль в поддержании гомеостаза глюкозы в крови. Как известно, GLP-1R экспрессируется в бета-клетках поджелудочной железы. Эффекты GLP-1 опосредованы по G α s-сопряженному пути. Активированный GLP-1R стимулирует путь аденилатциклазы и, таким образом, повышает внутриклеточную концентрацию цАМФ, что приводит к повышению синтеза и высвобождения инсулина. Таким образом, было сделано предположение о том, что GLP-1R является потенциальной мишенью при лечении диабета.

Активация GLP-1R после связывания с агонистом/лигандом также приводит к рекрутингу β -аррестина к рецептору GLP-1, который блокирует сигнальную систему GLP-1R, например, перекрывая участок связывания GLP-1R с гетеротримерным G белком для предотвращения его активации (десенсibilизация), и связывая GLP-1R с элементами аппарата интернализации, такими как клатрин и адаптер клатрина AP2, которые способствуют интернализации рецептора через окаймленные ямки и последующему транспорту во внутренние структуры, эндосомы. Затем рецептор может быть либо направлен в структуры для разрушения (липосомы), либо возвращен в плазматическую мембрану, где он снова может передавать сигнал. Как полагают сила взаимодействия аррестин-рецептор влияет на выбор указанного маршрута: более плотные комплексы повышают вероятность разрушения рецептора (класс В), при этом более неустойчивые

комплексы способствуют его возвращению в каскад (класс А), хотя это «правило» выполняется далеко не во всех случаях.

Активность агониста GLP-1R в отношении рекрутинга β -аррестина может быть определена в клеточном функциональном исследовании с использованием набора для исследования PathHunter eXpress GLP1R CHO-K1 β -Arrestin GPCR Assay (DiscoverX кат.№ 93-0300E2CP0M).

В исследовательской технологии PathHunter β -Arrestin GPCR используется фермент β -галактозидаза (β -gal), который разделен на два фрагмента, меньший из которых является донорным ферментом (ED), а более крупный - акцепторным ферментом (EA). Указанные фрагменты могут быть гибридизированы с образованием двух белков, которые могут взаимодействовать друг с другом, таких как EA- β -аррестин и ED-GLP-1R. Указанные гибридизированные формы могут устойчиво экспрессироваться к исследуемой клеточной линии, такой как клетки PathHunter CHO-K1 GLP1R β -аррестин, описанные ниже.

По отдельности указанные гибридизированные фрагменты не имеют активности β -gal; тем не менее, в растворе или в живой клетке они могут вступать в контакт друг с другом и объединяться с образованием активного фермента β -gal благодаря взаимодействию между гибридизированными белками, в результате чего, таким образом, вырабатывается сигнал хемилюминесценции в присутствии подходящего субстрата β -gal.

В данном эксперименте клетки PathHunter CHO-K1 GLP1R β -аррестин из исследовательского набора помещали при плотности 1000 или 2000 клеток/20 мкл/луночка в 384-луночные планшеты с белым/прозрачным дном лунок (Greiner кат.№ 781098). Быстро размораживали замороженные клетки и добавляли 10 мл среды для посева клеток (обеспеченной в наборе) к замороженным клеткам. Хранили клетки при 37°C в инкубаторе в атмосфере 5% CO₂ и выдерживали примерно 48 часов, после чего они были готовы для исследования.

Растворяли соединения сравнения и исследуемые соединения в 100% ДМСО. Получали агонист в 5× концентрации в бессывороточной DMEM (Thermo, кат.№ 11965). Добавляли 5 мкл полученного раствора к 20 мкл клеточной среды в планшете для исследования для получения максимальной конечной концентрации 10 мкМ. Затем инкубировали планшеты при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 90 минут.

После 90-минутной инкубации готовили детектирующие реагенты, объединяя 1 часть субстрата Galacton Star Substrate с 5 частями раствора Emerald IITM и 19 частями буфера для клеточного

исследования PathHunter, соответственно. В каждую лунку добавляли по 12,5 мкл детектирующего реагента. Затем инкубировали планшеты при комнатной температуре без доступа света в течение 60 минут. Затем анализировали планшеты на Envision со скоростью 0,1 с/лунка.

EC₅₀ определяли по кривым зависимости доза-ответ, которые анализировали при помощи программы аппроксимации кривой по точкам с использованием 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Влияние низкомолекулярного соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению, на активацию взаимодействия GLP-1R/ β -аррестин или рекрутинг β -аррестина может быть продемонстрировано и измерено с использованием исследования и коммерческих реагентов, описанных ниже в настоящем документе.

Препараты

Реагенты и расходные материалы:

Реагент	Поставщик	Кат.№
Исследовательский набор PathHunter eXpress GLP1R CHO-K1 β -аррестин GPCR	Discover X	93-0300E2CP0M
384-луночные планшеты с белым/прозрачным дном лунок	Greiner	781098
Инструменты:		
Инструмент	Поставщик	Внутренний код
EnVision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

Среды и растворы

Готовили детектирующий рабочий раствор, объединяя 1 часть субстрата Galacton Star® Substrate с 5 частями раствора Emerald IITM и 19 частями буфера для клеточного исследования PathHunter, соответственно.

После получения рабочий раствор остается стабильным по меньшей мере 24 часа при комнатной температуре и не влияет на эффективность исследования. В каждом наборе обеспечено достаточное число реагентов для проведения указанного числа исследований.

Процедуры

1. Посев клеток

Помещали клетки с плотностью 1000 или 2000 клеток/20 мл/лунка. Быстро размораживали замороженные клетки и добавляли к 10 мл среды для посева клеток. Хранили клетки при 37°C в инкубаторе в атмосфере 5% CO₂ и оставляли примерно на 48 часов, после чего они были готовы для исследования.

2. Подготовка соединения

1) Соединение-агонист GLP1 сравнения (7-37): растворяли в ДМСО с получением 1 мМ маточных растворов, отбирали аликвоты и хранили при -80°C .

2) Растворяли исследуемые соединения (такие как соединения согласно изобретению) в 100% ДМСО. Готовили агонист в $10\times$ концентрации в бессывороточной DMEM и добавляли все растворы в планшет для соединения. Добавляли 2,5 мкл полученного раствора в 20 мкл клеточной среды в планшете для исследования для получения конечной максимальной концентрации 10 мкМ. Инкубировали планшеты при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в течение 30 минут. Во все лунки планшета добавляли еще по 2,5 мкл буфера в режиме агониста и инкубировали при 37°C еще 90 минут.

3. Детектирующие реагенты

После 90-минутной инкубации готовили детектирующие реагенты согласно описанию. Во все лунки добавляли по 12,5 мкл. Затем инкубировали планшеты при комнатной температуре без доступа света в течение 60 минут. Затем анализировали планшеты на Envision со скоростью 0,1 с/лунка.

4. Обработка данных исследования β -аррестина

Анализ данных: Использовали GraphPad Prism 6 для построения кривых изменения уровня. Значения EC_{50} или IC_{50} определяли при помощи 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Кривые зависимости доза-ответ в виде рекрутинга β -аррестина для отдельных соединений согласно изобретению по сравнению с GLP-1 (7-37) в качестве контроля показаны на ФИГ. 1А и 1В. Исследуемые соединения включали соединения 1, 10, 11, 19 и 35 на ФИГ. 1А и соединения 225 и 236-239 на ФИГ. 1В.

При помощи указанной исследовательской системы также измеряли рекрутинг β -аррестина при использовании отдельных соединений согласно изобретению, результаты сведены ниже в таблице.

Рекрутинг β -аррестина при измерении в исследовании PathHunter на клетках CHO-K1

№ соединения	V_{max} (ПОК) *	№ соединения	V_{max} (ПОК) *
1	2,80 (n=1)	35	$19,9 \pm 4,44$ (n=4)
10	4,48 (n=1)	221	$35,6 \pm 5,38$ (n=2)
11	7,16 (n=1)	222	$31,1 \pm 4,67$ (n=2)

12	9,66 (n=1)	224	33,4 ± 3,78 (n=2)
18	26,2 ± 1,55 (n=2)	225	32,5 ± 3,55 (n=3)
19	26,0 ± 2,78 (n=2)	236	40,3 ± 4,10 (n=3)
21	19,0 ± 0,982 (n=2)	237	37,9 ± 4,66 (n=3)
22	10,9 ± 0,0317 (n=2)	238	55,8 ± 14,1 (n=3)
23	18,2 ± 1,51 (n=2)	239	25,6 ± 5,31 (n=2)
28	28,5 ± 6,36 (n=3)	242	22,5 ± 4,32 (n=2)
29	36,6 ± 7,77 (n=3)	245	38,0 ± 6,42 (n=2)
34	20,2 ± 1,89 (n=2)		

* Данное значение соответствует усредненному V_{\max} в соответствующих случаях (ПОК, или процент относительно контроля).

Следует отметить, что для указанных исследуемых соединений согласно изобретению, за несколькими исключениями, частичный максимальный относительный эффект V_{\max} (в наивысшей исследуемой концентрации, используемой в исследованиях) для исследуемых соединений, в общем случае, составлял от примерно 10% до примерно 40% от V_{\max} для природного лиганда GLP-1 (7-37). См. значения V_{\max} в приведенной выше таблице.

Схожее исследование также можно использовать для оценки степени ослабления сигнала, связанного с интернализацией GLP-1R (исследование интернализации β -аррестина). В данном исследовании создавали активированные клетки для интернализации GLP1R, которые экспрессировали одновременно немеченный GLP1R, β -аррестин, меченный акцепторным ферментом (EA), и метку ProLink™ (PK), локализованную в эндосомах. Активация GLP1R индуцирует рекрутинг β -аррестина, что приводит к интернализации комплекса рецептор/аррестин-EA в меченных PK-эндосомах. Это способствует принудительному объединению двух фрагментов фермента β -галактозидазы (EA и PK) с получением функционального фермента, который гидролизует субстрат, в результате чего вырабатывается сигнал хемилюминесценции. Указанные клетки модифицированы для предотвращения длительного роста и размножения при

использовании патентованного соединения, которое не оказывает видимого влияния на эффективность исследования.

В частности, искусственно созданные клетки PathHunter U2OS из исследовательского набора (кат.№ 93-0724E3CP0L) помещали при плотности 2000 клеток/20 мкл/лунка в 384-луночные планшеты с белым/прозрачным дном лунок (Greiner, кат.№ 781098). Быстро размораживали замороженные клетки и добавляли 10 мл среды для посева клеток (обеспеченной в наборе) к замороженным клеткам. Хранили клетки при 37°C в инкубаторе и выдерживали примерно 48 часов, после чего они были готовы для исследования.

Растворяли соединения сравнения и исследуемые соединения в 100% ДМСО. Получали агонист в 5× концентрации в бессывороточной DMEM (Thermo, кат.№ 11965). Добавляли 5 мкл полученного раствора к 20 мкл клеточной среды в планшете для исследования для получения максимальной конечной концентрации 10 мкМ. Инкубировали планшеты при 37°C в течение 180 минут.

После 180-минутной инкубации готовили детектирующие реагенты, объединяя 1 часть субстрата Galacton Star Substrate с 5 частями раствора Emerald IITM и 19 частями буфера для клеточного исследования PathHunter, соответственно. В каждую лунку добавляли по 12,5 мкл детектирующего реагента. Затем инкубировали планшеты при комнатной температуре в течение 60 минут. Затем анализировали планшеты на Envision со скоростью 0,1 с/лунка.

EC₅₀ определяли по кривым зависимости доза-ответ, которые анализировали при помощи программы аппроксимации кривой по точкам с использованием 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Кривые зависимости доза-ответ в виде интернализации GLP-1R для отдельных соединений согласно изобретению по сравнению с GLP-1 (7-37) в качестве контроля показаны на ФИГ. 2А-2В. Исследуемые соединения включали соединения 19 и 28 (левая панель) и соединения 9, 33 и 35 (правая панель) на ФИГ. 2А и соединения 221, 222 и 225 (левая панель), 224 и 239 (средняя панель) и 236 (правая панель) на ФИГ. 2В.

При помощи указанной исследовательской системы также измеряли интернализацию GLP1R, опосредованную β-аррестином, при использовании некоторых других соединений согласно изобретению, результаты сведены ниже в таблице.

Опосредованная β-аррестином интернализация GLP1R при измерении в исследовании PathHunter

№ соединения	V_{\max} (ПОК) *	№ соединения	V_{\max} (ПОК) *
9	27,03 (n=1)	47	22,8 (n=1)
18	21,3 ± 3,47 (n=3)	105	24,2 (n=1)
19	20,1 (n=1)	221	30,0 ± 6,40 (n=2)
21	6,64 ± 1,55 (n=2)	222	31,4 ± 2,62 (n=2)
22	7,40 ± 6,97 (n=2)	224	22,5 ± 1,41 (n=2)
23	8,92 ± 3,70 (n=2)	225	24,0 ± 6,70 (n=2)
28	17,6 ± 6,62 (n=3)	236	30,0 (n=1)
29	25,9 ± 1,24 (n=3)	237	17,7 ± 1,20 (n=2)
34	8,88 ± 3,19 (n=2)	238	52,8 ± 1,14 (n=2)
35	14,3 ± 9,21 (n=3)	239	14,1 ± 1,57 (n=2)
45	19,1 (n=1)	242	15,4 (n=1)
46	27,4 (n=1)	245	27,7 (n=1)

* Данное значение соответствует усредненному V_{\max} в соответствующих случаях (ПОК, или процент относительно контроля).

Снова, следует отметить, что в каждом случае, за несколькими исключениями, частичный максимальный относительный эффект V_{\max} (в наивысшей исследуемой концентрации, используемой в исследованиях) для исследуемых соединений, в общем случае, составлял от примерно 10% до примерно 35% от V_{\max} для природного лиганда GLP-1 (7-37).

Биологический пример 2: Исследование NanoBit взаимодействия GLP1R/ β -аррестина для демонстрации активации взаимодействия GLP1R и β -аррестина, опосредованной низкомолекулярными соединениями

Опосредованное GLP-1R взаимодействие с β -аррестином, зависящее от активности агониста, определяли в клеточном функциональном исследовании с использованием технологии NanoLuc® Binary Technology (NanoBit) (Promega N2015), разработанной для обнаружения взаимодействия GLP-1R и β -аррестина в живой клетке. Способ включает систему из двух субъединиц на основе люциферазы NanoLuc®, которые можно применять для внутриклеточного обнаружения взаимодействий белок:белок (PPI). Две субъединицы называют крупной BiT (LgBiT; 17,6 кДа) и малой BiT (SmBiT; 11 аминокислот). Указанные две субъединицы гибридизируются с двумя белками,

представляющими интерес, соответственно. Если экспрессируются оба гибридизированных белка, то в результате PPI субъединицы располагаются в тесной близости друг с другом и образуют функциональный фермент, который вырабатывает яркий сигнал люминесценции.

Более конкретно, субклонировали последовательность, кодирующую GLP-1R человека (№ последовательности в NCBI NM_002062), и последовательность, кодирующую β -аррестин 2 (№ последовательности в NCBI NM_004313.3), в векторы для транзientной экспрессии, обеспеченные в наборе NanoBit, в результате чего получали гибридизированные продукты GLP-1R-LgBit и SmBit- β -аррестин 2. Всего выбирали 8 комбинаций после трансфекции HEK293T при активации природным лигандом GLP-1₇₋₃₇. Комбинацию, для которой был показан самый широкий диапазон в исследовании (GLP-1R-LgBit и SmBit- β -аррестин 2), отбирали для исследования соединений согласно изобретению.

Исследование NanoBit проводили согласно краткому описанию, приведенному в настоящем документе: высеивали клетки HEK293T (7,5 тыс. клеток/лунка) в 96-луночный культуральный планшет (Corning, кат.№ 3917) в DMEM (Thermo, кат.№ 11965) с 10% ЭБС (Biosera, кат.№ FB-10581), инактивированную нагреванием, и 25 мМ глюкозой. Через 48 часов трансфицировали клетки конструктами GLP-1R-LgBit и SmBit- β -аррестин 2 с использованием липофектамина 2000 (Thermo, кат.№ 11668019) согласно протоколу исследования от производителя. Вкратце, разбавляли плазмиды, кодирующие гибридизированные продукты GLP-1R-LgBit и SmBit- β -аррестин 2, и трансфицирующий реагент с использованием Opti-MEM (Thermo, кат.№ 31985-070). Затем смешивали плазмидные конструкты в количестве примерно 50 нг GLP-1R-LgBit и 50 нг SmBit- β -аррестин 2 и добавляли полученную смесь плазмид в разбавленный трансфицирующий реагент. Отношение плазида (мкг): липофектамин 2000 (мкл) составляло 1:10. Затем добавляли смеси к клеткам после 5-минутной инкубации при комнатной температуре. Примерно через 48 часов после трансфекции заменяли среду на 65 мкл/лунка свежей Opti-MEM.

Затем разбавляли субстрат Nano-Glo® Live Cell Substrate при помощи буфера для разбавления Nano-Glo® LCS Dilution Buffer при отношении 1:24. В каждую лунку добавляли примерно по 25 мкл реагента Nano-Glo® Live Cell Reagent. Разбавляли каждой из исследуемых предложенных соединений в разных концентрациях (в ДМСО) в Opti-MEM с 0,1% БСА (Sigma, кат.№ A7409) для получения 10x

маточных растворов. В каждую лунку при помощи пипетки добавляли примерно по 10 мкл маточных растворов соединения. Сразу измеряли люминесценцию на EnVision с использованием 40, 60 или 120 повторов со скоростью 0,25 секунды на лунку.

EC₅₀ определяли по кривым зависимости доза-ответ, которые анализировали при помощи программы аппроксимации кривой по точкам с использованием 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Влияние низкомолекулярного соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению, на активацию взаимодействия GLP-1R/ β -аррестин или рекрутинг β -аррестина может быть продемонстрировано и измерено с использованием исследования и коммерческих реагентов, описанных в настоящем документе, или их эквивалентов. Реагенты и подробные протоколы эксперимента, используемые в данном примере, дополнительно описаны ниже.

Препараты

Реагенты и расходные материалы:

Реагент	Поставщик	Кат.№
Система взаимодействия белок:белок NanoViT®	Promega	N2015
Среда Opti-MEM™ I с пониженным содержанием сыворотки	Thermo Fisher	31985-070
Трансфицирующий реагент Липофектамин™ 2000	Thermo Fisher	11668019
GLP-1-(7-36)-амид человека	MCE	HY-P0054A
96-луночные планшеты, белые	Corning	3917
DMEM	Thermo Fisher	11965
Эмбриональная бычья сыворотка	Biosera	FB-10581/500
DMCO	Sigma	D2650

Инструменты:

Инструмент	Поставщик	Внутренний код
EnVision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

Получение реагента Nano-Glo® Live Cell Reagent:

1. При первом использовании выдерживали буфер для разбавления Nano-Glo® LCS Dilution Buffer для установления равновесия при температуре окружающей среды.

2. Удаляли субстрат Nano-Glo® Live Cell Substrate из контейнера и перемешивали.

3. Получали желаемое количество перерастворенного реагента Nano-Glo® Live Cell Reagent, объединяя 1 объемную часть субстрата Nano-Glo® Live Cell Substrate с 24 объемными частями буфера для

разбавления Nano-Glo® LCS Dilution Buffer (25-кратное разбавление), для получения 4х маточного раствора для смешения со средой для клеточной культуры.

Процедуры

Подготовка соединения:

Растворяли GLP-1 (7-36) в 100% ДМСО, концентрация маточного раствора составляла 1 мМ. Типовая конфигурация планшета для GLP-1 показана ниже.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B	GLP-1	HPE	1.00E-05	2.50E-06	6.25E-07	1.56E-07	3.91E-08	9.77E-09	2.44E-09	6.10E-10	ZPE	
C												
D												
E												
F												
G												
H												

HPE: 10 мкМ GLP-1 (7-36)

ZPE: 0,1% ДМСО

В случае исследуемых соединений разбавляли 1 мМ маточный раствор до 100 мкМ с использованием Opti-MEM, содержащей 1% БСА, конечная максимальная концентрация составляла 10 мкМ, 1/4 log (4-кратное) разбавление, 8 точек разбавления, исследовали образцы в двух повторностях для каждого разбавления. Схема планшета аналогична схеме для GLP-1, приведенной выше (не показана).

Процедура исследования:

Выращивание клеток и трансфекция:

1. Высеивали 7,5 тыс. клеток 293Т/лунка в 96-луночный культуральный планшет (Corning, кат.№ 3917) в DMEM с 10% ЭБС (инактивированной нагреванием) и 25 мМ глюкозой.

2. Через 48 часов проводили трансфекцию липофектаминам 2000 согласно протоколу.

3. 50 нг Ig-Bit и 50 нг Sm-Bit/лунка, отношение плазида (мкг): липофектамин 2000 (мкл) составляло 1:10.

4. Через 48 часов после трансфекции заменяли среду на 65 мкл свежей Opti-MEM/лунка.

Активация и измерение люминесценции:

5. Готовили реагент Nano-Glo® Live Cell Reagent, разбавляли субстрат Nano-Glo® Live Cell Substrate буфером для разбавления Nano-Glo® LCS Dilution Buffer при отношении 1:24.

6. В каждую лунку добавляли по 25 мкл реагента Nano-Glo® Live Cell Reagent.

7. В каждую лунку добавляли по 10 мкл 10% ДМСО или 10х растворов GLP-1 или исследуемых соединений.

8. Сразу измеряли люминесценцию с использованием 40, 60 или 120 повторов со скоростью 0,25 секунды/лунка.

Как показано на ФИГ. 3 и 4, исследуемые соединения 19 и 35 имели явно отличающиеся характеристики по сравнению с природным агонистом GLP-1 (7-37).

На ФИГ. 5А-5С показаны зависимости ответа от времени в исследовании NanoBit как для GLP-1 (7-37), так и для соединений 19, 10 или 35, соответственно, при разных концентрациях соединения.

Значения EC_{50} также измеряли на основании кривых зависимости доза-ответ. Как показано на ФИГ. 6, была выбрана произвольная временная точка $t=6$ мин для определения значения EC_{50} по кривой доза-ответ для соединений 10, 19 и 35. Результаты показаны на ФИГ. 6.

Также см. ФИГ. 7А-7В, на которых показаны кривые зависимости доза-ответ для данных, собранных через 3 минуты (180 секунд) и 5 минут (300 секунд), в исследовании GLP-1R/ β -аррестина NanoBit при использовании соединений 19 и 35 (ФИГ. 7А) и соединения 10 (ФИГ. 7В), где GLP-1 (7-37) применяли в качестве контроля. На каждой из указанных фигур максимальные относительные эффекты исследуемых соединений B_{max} , в максимальных исследуемых концентрациях, в общем случае, составляли не более 40% (как правило, порядка 20-40%) от данного показателя для GLP-1 (7-37).

В качестве альтернативы, анализ/сбор данных для получения значений EC_{50} также можно проводить после достижения максимального сигнала соединений - например, через 450-500 с (~ 8 мин).

Биологический пример 3: Исследование цАМФ GLP1R для демонстрации активации GLP-1R, опосредованной низкомолекулярными соединениями

HEK293/GLP-1R/CRE/Luc, клон 4 - исследование цАМФ

Определяли опосредованную GLP-1R активность агониста в клеточном функциональном исследовании с использованием набора для детектирования цАМФ HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) (набор для исследования cAMP Dynamic 2; CisBio, кат.№ 62AM4PEC), который измеряет уровень цАМФ в клетке. Способ представляет собой конкурентный иммуноанализ, в котором сравнивают уровень нативного цАМФ, вырабатываемого в клетках, и экзогенного цАМФ, меченного красителем d2. Связывание метки визуализируют с использованием mAb к цАМФ, меченного криптатом. Специфический

сигнал (т.е. передача энергии) обратно пропорционален концентрации цАМФ либо в стандартном, либо в экспериментальном образце.

Субклонировали последовательность, кодирующую GLP-1R человека (№ последовательности в NCBI NM_002062), в вектор pcDNA3.1+/Hygro (Invitrogen) и трансфицировали родительскую клеточную линию HEK293/CRE/Luc. Выделяли клеточную линию, устойчиво экспрессирующую рецептор. В анализах насыщения связывания (процедура исследования с фильтрованием) с использованием ^{125}I -GLP-1₇₋₃₆ (Perkin Elmer) показано, что плазматические мембраны, выделенные из данной клеточной линии, экспрессируют GLP-1R при высокой плотности (K_d : <1 нМ, V_{max} : >800 фмоль/мг белка).

Разбавляли каждое исследуемое соединение в разных концентрациях (в ДМСО) в ДМСО с получением сначала 200× рабочего раствора соединения, а затем добавляли 50 нл соединений в белый 384-луночный планшет для исследования (Greiner 784075) с использованием ЕСНО. Конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%. Диапазон концентраций соединения можно регулировать в любое время.

Удаляли клетки из криохранилища, повторно суспендировали в 5 мл фосфатного буферного раствора в модификации Дульбекко (DPBS-Sigma, кат.№ D8537) и центрифугировали при 900 g в течение 5 минут при 22°C. Затем повторно суспендировали ступок клеток в 1 мл буфере для исследования [DPBS с 500 мкМ IBMX (Sigma, кат.№ I5879) и 0,1% БСА (Sigma, кат.№ A1933). Свежие IBMX и БСА добавляли в день исследования]. Анализировали 10 мкл образец клеточной суспензии на Invitrogen Countess II для определения жизнеспособности клеток и числа клеток на мл. Затем разбавляли оставшуюся клеточную суспензию буфером для исследования для введения 1000 жизнеспособных клеток на лунку с использованием дозатора реагентов Matrix Combi Multidrop. В каждую лунку планшета, которые уже содержали соединение, для исследования добавляли по 10 мкл клеточных суспензий. Закрывали планшет и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 30 минут.

После 30-минутной инкубации в каждую лунку планшета для исследования добавляли по 5 мкл меченого d2 цАМФ и 5 мкл антитела к цАМФ (оба были разбавлены 1:20 в буфере для лизиса клеток; как описано в протоколе исследования от производителя). Затем инкубировали планшеты при комнатной температуре и через 60 минут анализировали изменения сигнала HTRF на многоканальном анализаторе планшетов Envision при длине волны возбуждения 330 нм и длинах

волн испускания 615 и 665 нм. Преобразовывали исходные данные в концентрацию цАМФ в нМ путем интерполяции стандартной кривой цАМФ (как описано в протоколе исследования от производителя) и определяли уровень эффекта в процентах относительно насыщающей концентрации полного агониста GLP-1₇₋₃₇ (10 нМ), который был включен в каждый планшет. EC₅₀ определяли по кривым зависимости доза-ответ, которые анализировали при помощи программы аппроксимации кривой по точкам с использованием 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Данное исследование демонстрирует, что соединения согласно изобретению активируют сигнальный каскад GLP-1R по пути цАМФ и, таким образом, имеют характеристики агонистов GLP-1R. Типовые коммерческие реагенты/наборы, которые могут применяться (применялись) в указанных исследованиях, описаны ниже.

Препараты

Реагенты и расходные материалы:

Реагент	Поставщик	Кат.№
Клеточная линия HEK/GLP1R/CRE/Luc	HDB	
DMEM	Gibco	12100
Эксендин (9-39)	MCE	HY-P0264
GLP-1-(7-37)-амид человека	MCE	HY-P0055
384-луночные планшеты, белые	Greiner	784075
Набор cAMP Dynamic 2	Cisbio	62AM4PEC
Эмбриональная бычья сыворотка	Biosera	FB-10581/500
IBMX	Sigma	I5879
BCA	Sigma	A1933-5G
DPBS	Sigma	D8537

Инструменты:

Инструмент	Поставщик	Внутренний код
EnVision	PerkinElmer	HD-4HYSG2330

Среды и растворы:

1) Буфер для исследования

DPBS с 500 мкМ IBMX и 0,1% BCA. Свежие IBMX и BCA добавляли в день исследования.

2) Получение рабочего раствора цАМФ-d2

Перерастворяли лиофилизат в соответствующем количестве дистиллированной воды согласно инструкциям производителя для получения рабочего маточного раствора, который можно делить на аликвоты и замораживать (-20°C).

Разбавляли рабочий маточный раствор 1:20 в конъюгате и буфере для лизиса перед использованием.

3) Получение рабочего раствора антитела к цАМФ-криптата

Перерастворяли лиофилизат в соответствующем количестве дистиллированной воды согласно инструкции производителя для получения рабочего маточного раствора, который можно делить на аликвоты и замораживать (-20°C).

Разбавляли рабочий маточный раствор 1:20 в конъюгате и буфере для лизиса перед использованием.

Процедуры

Процедуры получения клеточной суспензии

1. Быстро размораживали замороженные клетки на водяной бане при 37°C в стерильных условиях практически до полного таяния льда (примерно 1 минуту) при непрерывном перемешивании. Делали это с осторожностью, так как более длительная инкубация может приводить к гибели клеток.

2. Удаляли ДМСО из среды, осторожно перенося размороженные клетки в стерильную 15/50 мл пробирку, наполняли пробирку 10–50 мл полной среды, предварительно нагретой до 37°C , и оставляли клетки отстаиваться на 5 минут, после чего центрифугировали при 900 об./мин в течение 5 минут для сбора клеток.

3. Повторно суспендировали клетки в буфере для исследования.

4. Для исследования стабильного GLP1-R оптимизированная плотность клеток составляла 1000 клеток/лунка. Проводили процедуру с осторожностью, так как оптимизация плотности клеток является критически важной, и необходимо проведение оптимизации в разных лабораториях. Уровень цАМФ, вырабатываемого клетками, должен попадать в линейный диапазон на стандартной кривой.

Процедуры подготовки соединения

1) Соединение-агонист GLP1 сравнения (7–37) растворяли в ДМСО с получением 1 мМ маточного раствора, из которого затем отбирали аликвоты и хранили при -80°C .

2) Соединение-антагонист сравнения эксендин (9–39) растворяли в ДМСО с получением 2 мМ маточного раствора, из которого затем отбирали аликвоты и хранили при -80°C .

3) Растворяли исследуемые соединения в ДМСО с получением маточных растворов, отбирали аликвоты и хранили при -80°C . Проводили последовательное разбавление растворов соединения в ДМСО с получением сначала $200\times$ рабочего раствора соединения, а затем помещали 50 нл рабочего раствора в 384-луночный планшет с

использованием ЕСНО. Конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%. Диапазон концентраций соединения можно регулировать в любое время.

4) IBMX: растворяли 500 мМ маточный раствор в ДМСО, отбирали аликвоты и хранили при -20°C .

Процедуры исследования агонистов

1) Подготовка соединения: готовили планшеты, в которые добавляли соединение, перед исследованием. Получали $200\times$ рабочие растворы соединения согласно процедурам, описанным выше.

2) Подготовка клеток: получали клеточные суспензии согласно процедурам, описанным выше, перед началом исследования.

3) Добавление соединения: в 384-луночные белые планшеты для исследования с малым объемом лунок добавляли 50 нл/лунка $200\times$ рабочих растворов соединения с использованием Echo.

4) Добавление клеток: добавляли 10 мкл клеточных суспензий в каждую лунку планшета для исследования, которые уже содержали рабочий раствор соединения. Закрывали планшет и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в течение 30 минут.

5) В каждую лунку планшета для исследования добавляли 5 мкл рабочего раствора цАМФ-d2.

6) В каждую лунку планшета для исследования добавляли 5 мкл рабочего раствора антитела к цАМФ-криптата. Накрывали планшет крышкой. Инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа.

7) Анализировали флуоресценцию при 665 и 615 нм на анализаторе планшетов EnVision с использованием TRF LASER и указанных настроек и сохраняли данные.

Процедуры исследования блокирования антагонистом

1) Подготовка соединения: готовили планшеты, в которые добавляли соединение, перед исследованием. Получали рабочие растворы соединения с концентрацией $200\times$ согласно процедурам, описанным выше.

2) Подготовка клеток: получали клеточные суспензии согласно процедурам, описанным выше, перед началом исследования.

3) Добавление соединения: в 384-луночный белый планшет для исследования с малым объемом лунок добавляли 50 нл/лунка рабочего раствора соединения с концентрацией $200\times$.

4) Добавление клеток: в каждую лунку планшета для исследования, которые уже содержали соединение, добавляли 5 мкл $2\times$ клеточной суспензии.

5) Добавление антагониста эксендина (9-39): В каждую лунку планшета для исследования, которые уже содержали соединение и

клетки, добавляли 5 мкл 2х эксендина (9-39). Конечная концентрация эксендина (9-39) соответствовала IC80. Закрывали планшет и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO2 в течение 30 минут.

6) В каждую лунку планшета для исследования добавляли 5 мкл рабочего раствора цАМФ-d2.

7) В каждую лунку планшета для исследования добавляли 5 мкл рабочего раствора антитела к цАМФ-криптата. Накрывали планшет крышкой. Инкубировали при комнатной температуре в течение 1-4 часов.

8) Анализировали флуоресценцию при 665 и 615 нм на анализаторе планшетов EnVision с использованием TRF LASER и указанных настроек и сохраняли данные.

Настройки EnVision для измерения уровня цАМФ путем HTRF

Необходимые фильтры и зеркала

Возбуждение: TRF LASER

Испускание, №1: 665 нм (CWL 665 нм BW 7,5 нм)

Испускание, №2: 615 нм (CWL 615 нм BW 8,5 нм)

Дихроичное зеркало: DELFIA/LANCE Dual Enh D400/D630

Необходимые настройки:

Задержка: 50 мкс

Продолжительность окна: 300 мкс (также называют «временем интегрирования»)

Число окон в последовательности: 1

Цикл: по умолчанию 2000 мкс (также называют «временем между импульсами»)

Время между импульсами: 2000 мкс

число импульсов: 20

число импульсов для 2го детектора: 10

высота измерительной ячейки (мм): 6,5

высота Z: Необходимо оптимизировать (с использованием мастера оптимизации, оптимизация по лунке с максимальным сигналом FRET)

Измерение возбуждения и испускания проводят в верхней части лунки

Обработка данных исследования цАМФ

Анализ данных: Использовали программное обеспечение GraphPad Prism 5 или IDBS Xlfit для построения кривых изменения уровня. Определяли значения EC50 или IC50 при помощи 4-параметрического логистического уравнения зависимости доза-ответ.

Типовая схема планшета

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
A		Соединение 1											Соединение 1													
B		Соединение 2											Соединение 2													
C		Соединение 3											Соединение 3													
D		Соединение 4											Соединение 4													
E		Соединение 5											Соединение 5													
F		Соединение 6											Соединение 6													
G		Соединение 7											Соединение 7													
H		Соединение 8											Соединение 8													
I		Соединение 9											Соединение 9													
J		Соединение 10											Соединение 10													
K		Соединение 11											Соединение 11													
L		Соединение 12											Соединение 12													
M		Соединение 13											Соединение 13													
N		Соединение 14											Соединение 14													
O		Соединение 15											Соединение 15													
P		GLP-1 (7-37)											GLP-1 (7-37)													
		HPE GLP-1 2 мкМ 100% ДМСО																								
		ZPE: 100% ДМСО																								

Начальная конц. соединения в рабочем планшете: 2 мМ

Конечная конц. соединения: 10 мкМ 0,5% ДМСО

Начальная лунка с соединением: A2 A13

Кратность разбавления соединения: в 3 раза, 11 точек

Объем в рабочем планшете: 50 нл/лунка

С использованием исследования, по существу такого как описано выше, получали кривые зависимости доза-ответ для каждого исследуемого соединения и вычисляли соответствующие значения EC_{50} и заносили в таблицу. В данном случае значение EC_{50} для каждого соединения определено как концентрация соединения, которая обеспечивала 50% от максимального уровня цАМФ, обеспечиваемого при использовании того же соединения.

Для данного исследования использовали два разных типа клеток. В одном из исследований каждое соединение исследовали на клетках НЕК293Т. Результаты показаны ниже в таблице 1. В другом исследовании также исследовали отдельные соединения на клетках СНО, которые были устойчиво трансфицированы для экспрессирования GLP-1R человека. Результаты показаны ниже в таблице 2.

Таблица 1. Значения EC_{50} для соединений в клетках НЕК293Т

№ соединения	EC_{50}		№ соединения	EC_{50}	
	A = $\leq 0,015$ мкМ	B = $\leq 0,15$ мкМ		A = $\leq 0,015$ мкМ	B = $\leq 0,15$ мкМ
	C = ≤ 1 мкМ	D = > 1 мкМ		C = ≤ 1 мкМ	D = > 1 мкМ
Соединение 1	A		Соединение 138	C	
Соединение 2		D	Соединение 139	B	
Соединение 3		D	Соединение 140	B	
Соединение 4		D	Соединение 141	A	
Соединение 5		D	Соединение 142	B	
Соединение 6		D	Соединение 143	A	
Соединение 7		D	Соединение 144	A	
Соединение 8		D	Соединение 145	A	
Соединение 9	A		Соединение 146	A	
Соединение 10	B		Соединение 147	C	
Соединение 11	A		Соединение 148	A	
Соединение 12	A		Соединение 149	A	
Соединение 13	B		Соединение 150	C	
Соединение 14		D	Соединение 151	A	
Соединение 15		B	Соединение 152	A	
Соединение 16		B	Соединение 153	A	
Соединение 17		D	Соединение 154	A	
Соединение 18	A		Соединение 155	A	
Соединение 19	A		Соединение 156	B	
Соединение 20	C		Соединение 157	A	
Соединение 21	A		Соединение 158	B	
Соединение 22	B		Соединение 159	B	
Соединение 23	A		Соединение 160	B	

Соединение 24	В	Соединение 161	В
Соединение 25	В	Соединение 162	В
Соединение 26	D	Соединение 163	А
Соединение 27	D	Соединение 164	В
Соединение 28	А	Соединение 165	С
Соединение 29	А	Соединение 166	В
Соединение 30	В	Соединение 167	В
Соединение 31	С	Соединение 168	А
Соединение 32	С	Соединение 169	А
Соединение 33	А	Соединение 170	А
Соединение 34	А	Соединение 171	А
Соединение 35	А	Соединение 172	А
Соединение 36	С	Соединение 173	С
Соединение 37	D	Соединение 174	А
Соединение 38	С	Соединение 175	А
Соединение 39	В	Соединение 176	А
Соединение 40	С	Соединение 177	А
Соединение 41	А	Соединение 178	А
Соединение 42	А	Соединение 179	А
Соединение 43	А	Соединение 180	А
Соединение 44	А	Соединение 181	А
Соединение 45	А	Соединение 182	А
Соединение 46	А	Соединение 183	В
Соединение 47	А	Соединение 184	А
Соединение 48	В	Соединение 185	А
Соединение 49	D	Соединение 186	В
Соединение 50	D	Соединение 187	А
Соединение 51	D	Соединение 188	В
Соединение 52	D	Соединение 189	В
Соединение 53	D	Соединение 190	В
Соединение 54	D	Соединение 191	В
Соединение 55	А	Соединение 192	В
Соединение 56	D	Соединение 193	В
Соединение 57	С	Соединение 194	В
Соединение 58	D	Соединение 195	А
Соединение 59	D	Соединение 196	В
Соединение 60	С	Соединение 197	С
Соединение 61	С	Соединение 198	С
Соединение 62	В	Соединение 199	В
Соединение 63	С	Соединение 200	А
Соединение 64	В	Соединение 201	А
Соединение 66	D	Соединение 202	В
Соединение 67	В	Соединение 203	В
Соединение 68	А	Соединение 204	А
Соединение 69	С	Соединение 205	В

Соединение 70	A	Соединение 206	A
Соединение 71	D	Соединение 208	B
Соединение 72	A	Соединение 208	B
Соединение 73	B	Соединение 209	A
Соединение 103	B	Соединение 210	A
Соединение 104	C	Соединение 211	A
Соединение 105	A	Соединение 212	A
Соединение 106	A	Соединение 213	A
Соединение 107	A	Соединение 214	B
Соединение 108	A	Соединение 215	B
Соединение 109	C	Соединение 216	A
Соединение 110	A	Соединение 217	A
Соединение 111	A	Соединение 218	B
Соединение 112	C	Соединение 219	C
Соединение 113	B	Соединение 220	A
Соединение 114	A	Соединение 221	A
Соединение 115	A	Соединение 222	A
Соединение 116	A	Соединение 223	A
Соединение 117	A	Соединение 224	A
Соединение 118	A	Соединение 225	A
Соединение 119	A	Соединение 226	A
Соединение 120	A	Соединение 227	A
Соединение 121	B	Соединение 228	A
Соединение 122	B	Соединение 229	A
Соединение 123	A	Соединение 230	B
Соединение 124	C	Соединение 231	B
Соединение 125	B	Соединение 232	B
Соединение 126	A	Соединение 233	B
Соединение 127	B	Соединение 234	B
Соединение 128	B	Соединение 235	C
Соединение 129	A	Соединение 236	A
Соединение 130	C	Соединение 237	A
Соединение 131	A	Соединение 238	A
Соединение 132	C	Соединение 239	A
Соединение 133	A	Соединение 240	B
Соединение 134	A	Соединение 241	B
Соединение 135	B	Соединение 242	A
Соединение 136	A	Соединение 243	B
Соединение 137	C	Соединение 244	A
		Соединение 245	A

Таблица 2. Значения EC_{50} для соединений в клетках CHO, стабильно экспрессирующих GLP-1R

№ соединения	EC_{50} , в клетках CHO с	№ соединения	EC_{50} , в клетках CHO с устойчивым
--------------	-----------------------------	--------------	--

	устойчивым уровнем цАМФ A = $\leq 0,015$ мкМ B = $\leq 0,15$ мкМ C = ≤ 1 мкМ D = > 1 мкМ		уровнем цАМФ A = $\leq 0,015$ мкМ B = $\leq 0,15$ мкМ C = ≤ 1 мкМ D = > 1 мкМ
Соединение 18	B	Соединение 222	A
Соединение 19	A	Соединение 224	B
Соединение 21	C	Соединение 225	A
Соединение 22	C	Соединение 227	B
Соединение 23	C	Соединение 228	B
Соединение 28	B	Соединение 236	B
Соединение 29	B	Соединение 237	B
Соединение 34	B	Соединение 238	B
Соединение 35	B	Соединение 239	B
Соединение 221	A	Соединение 245	A

Данные показывают, что, аналогично GLP-1(7-37), многие исследуемые соединения имеют значения EC_{50} в наномолярном или субнаномолярном диапазоне (< 10 нМ) в исследовании цАМФ. Это, в совокупности с тем фактом, что многие исследуемые соединения также имеют значения B_{max} , находящиеся по существу на таком же уровне, что и для GLP-1(7-37), позволяет предположить, что многие исследуемые соединения согласно изобретению являются полными агонистами сигнального каскада GLP-1R, обеспечивающими выработку цАМФ.

В противоположность этому, как показано выше в примерах 1 и 2, соединения согласно изобретению, в целом, имеют значение B_{max} , составляющее порядка 20-40% от данного показателя для GLP-1 (7-37) в исследовании рекрутинга β -аррестина и исследовании интернализации GLP-1R, и профили изменения во время в исследовании NanoBit были разными для соединений согласно изобретению и для GLP-1(7-37).

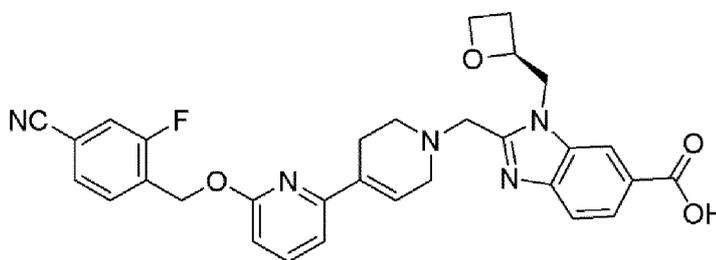
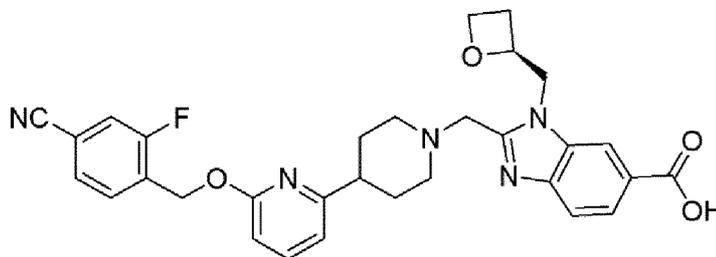
Биологический пример 4: Исследования пероральной

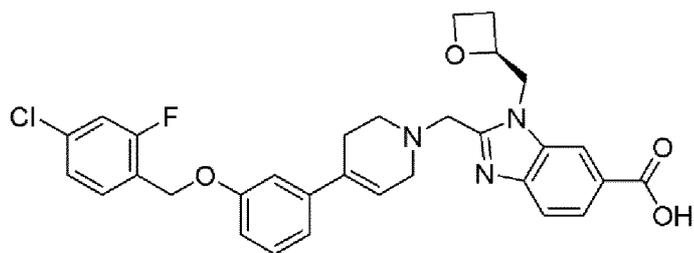
фармакокинетики (PK) у обезьян

Данный пример демонстрирует, что соединения согласно изобретению обладают превосходными фармакокинетическими свойствами (например, свойствами пероральной PK), таким образом, при введении одной исследуемой пероральной дозы концентрация в плазме исследуемых соединений снижалась очень медленно в течение 24 часов.

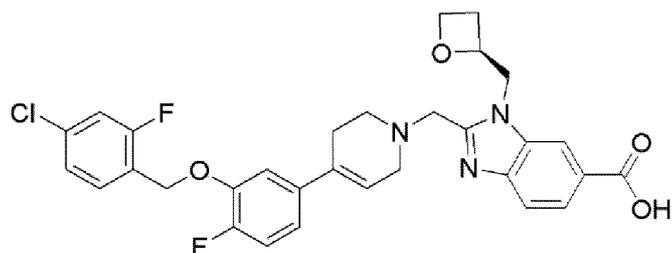
Исследуемые изделия

В данном исследовании испытывали следующие предложенные соединения согласно изобретению: соединение 19, соединение 28, соединение 29, соединение 225 и соединение 418 в качестве контрольного соединения:

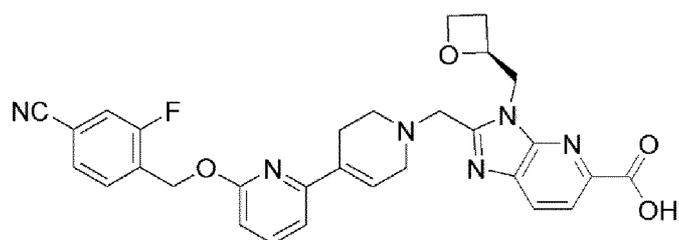
**Соединение 19****Соединение 418**



Соединение 28



Соединение 29



Соединение 225

Получение лекарственного состава

Взвешивали точные количества исследуемых соединений, т.е. соединения 19, соединения 28, соединения 29, соединения 225 или соединения 418 (контрольное соединение), помещали в ступку и измельчали до тех пор, пока не оставалось явно различимых гранул. Затем добавляли соответствующие объемы носителей (например, 2% Tween 80 (об.:об.) и 0,5% МС (масс.:об.) в солевом растворе или 0,5% МС (масс.:об.) в воде в ступки, содержащие измельченные соединения, а затем измельчали смесь пестиком до получения однородной пасты. В ступку, содержащую каждое соединение, добавляли соответствующие дополнительные объемы носителей и дополнительно измельчали смесь пестиком до получения однородной суспензии.

Затем переносили суспензию в стеклянную бутылку. Промывали ступку и пестик носителем до тех пор, пока в ступке или на пестике не оставалось соединения.

Добавляли остаток носителя для получения конечного вводимого объема примерно 1 мг/мл или 2 мг/мл (т.е. конечного вводимого объема примерно 5 мл/кг) и непрерывно перемешивали гомогенную суспензию до и во время введения.

Исследуемые животные

В доклинических исследованиях *in vivo* использовали ранее применявшихся в исследованиях самцов обезьян *Cynomolgus* (n=3/исследуемое изделие; источник Hainan Jingang Biotech Co., Ltd., Nayang Xintan, Fucheng Town, Qiongzhan District, Haikou City, Hainan Province, China); или ранее применявшихся в исследованиях пожилых самцов обезьян *Macaca fascicularis* с ожирением и диабетом (n=3/исследуемое изделие, источник: Kunming Biomed International Colony). Все ранее применявшиеся в исследованиях самцы обезьян *Cynomolgus* имели возраст от 3 до 5 лет, массу тела порядка 2,5-5 кг, и масса тела каждого самца находилась в пределах $\pm 20\%$ от средней массы тела. Все ранее применявшиеся в исследованиях пожилые самцы обезьян *Macaca fascicularis* с ожирением и диабетом имели возраст примерно от 12 до 20 лет и массу тела порядка > 8-12 кг.

Дизайн исследования

Обозначение групп и план введения пероральной дозы

Доза (мг/кг)	Число животных	Пол	Объем дозы (мл/кг)	Доза 1	3
М 5	Доза 2	3	М 5		

Всем животным прекращали доступ к пище ночью перед введением, корм давали примерно через 4 часа после введения дозы (доступ к воде был свободным все время).

Сбор образцов

Фиксировали животных в указанные моменты времени для отбора проб крови. Собирали примерно 500 мкл проб крови из подкожной вены передней или задней лапы в пробирки ЭДТА-К2. Помещали пробы крови во влажный лед перед центрифугированием.

Интервалы сбора

При пероральном введении (ПО) либо дозы 1, либо дозы 2: собирали пробы крови перед введением дозы и через 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, (6 часов для соединений 19 и 28 только у обезьян *Cynomolgus*), 8 часов, 12 часов и 24 часа после введения дозы (т.е. всего 9 или 10 временных точек для каждого соединения в каждой дозе).

Обработка образца

Центрифугировали пробы крови примерно при 2000–4000 об./мин в течение примерно 10–15 минут при 2–8°C, а затем переносили часть каждого полученного образца плазмы в отдельную пробирку.

Условия хранения образцов

Хранили все образцы плазмы в морозильной камере при –70°C до анализа (при переносе хранили образцы в сухом льду). Остальные образцы хранили в морозильной камере при –20°C, и их можно хранить не более 1–2 лет после подачи конечных отчетов.

Биоаналитическое исследование

Были разработаны способы ЖХ–МС/МС, и биоанализ исследуемых изделий в плазме обезьян проводили согласно разработанным способам ЖХ–МС/МС.

Подготовка образца

Неразбавленные образцы плазмы: Смешивали 20–50 мкл аликвоту образца плазмы с 200 мкл АСН или MeOH, содержащего один из внутренних стандартов (IS, например, диклофенак или терфенадин). Затем перемешивали смесь на вортексе в течение примерно 1–5 минут и центрифугировали примерно при 4000–5800 об./мин в течение примерно 10–15 минут. 1 мкл аликвоту надосадочной жидкости использовали для анализа ЖХ–МС/МС.

Образцы плазмы с 10-кратным разбавлением: Сначала смешивали 2 мкл аликвоту образца плазмы с 18 мкл пустой плазмы, затем к смеси добавляли 200 мкл АСН, содержащего 100 нг/мл IS (например, диклофенака). Затем перемешивали смесь на вортексе в течение примерно 10 минут и центрифугировали примерно при 5800 об./мин в течение примерно 10 минут. 1 мкл аликвоту надосадочной жидкости использовали для анализа ЖХ–МС/МС.

Способ ЖХ/МС–МС

Условия МС: детектирование положительных ионов, ИЭР, детектирование MRM исходных и дочерних ионов, внутренний стандарт диклофенак.

№ соединений: соединения 19, 28, 29, 225 или 418 (контроль)

Условия ВЭЖХ

Способ 1:

Подвижная фаза А: H₂O–0,025% МК–1 мМ NH₄OAC

Подвижная фаза В: MeOH–0,025% МК–1 мМ NH₄OAC

Время (мин) Подвижная фаза В (%) 0,20 10 0,50 65 1,00 90
1,50 90 1,51 10 2,00 завершение

Колонка: Xbridge VEN C18 (2,1 × 50 мм, 2,5 мкм)

Расход: 0,60 мл/мин

Температура колонки: 60°C

Время удерживания: примерно от 1,0 до 1,4 мин для анализируемого(-ых) соединения(-ий)

Диклофенак: примерно 1,4 мин

Способ 2:

Подвижная фаза А: 0,05% МК-5 мМ NH₄OAC

Подвижная фаза В: 1%МК-ацетонитрил

Время (мин) Подвижная фаза В (%) 0,40 15 1,20 95 1,60 95
1,61 15 2,50 15

Колонка: колонка Kinetex 2,6 мкм C18 100А (30 мм * 3,0 мм)

Расход: 0,70 мл/мин

Температура колонки: комнатная температура

Время удерживания: примерно 1,7 мин для анализируемого(-ых) соединения(-ий)

Терфенадин: примерно 1,2 мин

Параметры фармакокинетики (РК)

Параметры фармакокинетики, включая площадь под кривой (AUC_{0-t}), максимальную концентрацию в плазме (C_{max}), время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}), пероральную биодоступность (F%) и т.д., вычисляли при помощи программного обеспечения Phoenix (версия 6.4) и некомпартментной модели.

Результаты исследований фармакокинетики приведены в таблице 3 и на ФИГ. 8А-8Г.

Как видно на ФИГ. 8Г, для соединения сравнения/контрольного соединения (соединение 418), несмотря на то, что оно имело приемлемый профиль РК после введения в той же пероральной дозе, что и некоторые соединения согласно изобретению (т.е. в дозе 2), наблюдалось относительно резкое снижение концентрации в плазме примерно в 10 раз в течение примерно 24 часов после перорального введения.

В противоположность этому, как проиллюстрировано на ФИГ. 8А-8Е, концентрации в плазме вводимых ПО соединений 19, 28, 29 и 225 в такой же дозе (т.е. в дозе 2) неожиданно сохранялись на более постоянном уровне на протяжении всего периода примерно 24 часов после перорального введения, при относительно минимальном снижении концентрации в плазме. Схожие данные также были получены (данные не показаны) или могут ожидаться для других соединений согласно изобретению. В совокупности, полученные данные позволяют предположить, что соединения согласно изобретению обладают пролонгированной или продолжительной биодоступностью по меньшей

мере в течение примерно 1 дня (24 часов) после введения одной пероральной дозы.

Действительно, предварительные данные (не показаны в настоящем документе) указывали на то, что определенные соединения согласно изобретению при введении самцам обезьян *Macaca fascicularis* с ожирением и диабетом в выбранных дозах, схожих с теми, что использовали в данном примере, предположительно были эффективными у обезьян с точки зрения повышения секреции инсулина, снижения уровня глюкозы в крови и т.д.

Таблица 3. Профили РК у обезьян *in vivo*

№ соединения	Пероральная доза (произвольные единицы)	C_{\max} (произвольные единицы)	T_{\max} (ч)	$AUC_{0-24ч}$ (произвольные единицы)	F%
Соединение 19	Доза 1	125	2,7	1130	10,8
Соединение 28	Доза 1	3910	3,3	24900	56,1
Соединение 29	Доза 2	3380	1,2	21800	41,0
Соединение 225	Доза 2	184	4,0	1500	9,93
Соединение 19 ^a	Доза 2	413	8,8	2470	15,5
Соединение 418 ^b	Доза 2	232	1,7	774	8,17

а. Ранее применявшиеся в исследованиях пожилые самцы обезьян *Macaca fascicularis* с ожирением и диабетом

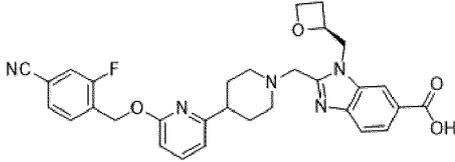
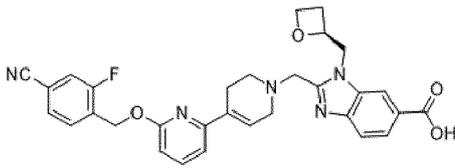
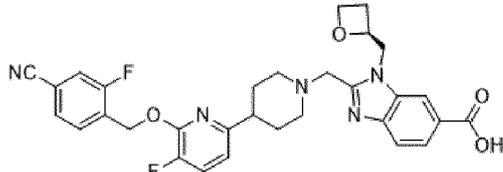
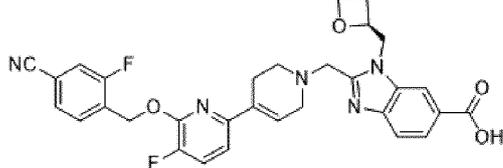
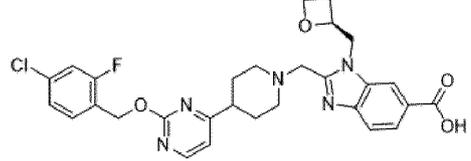
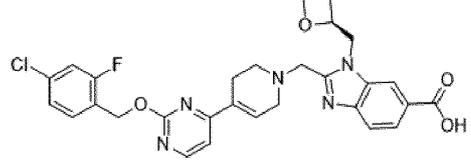
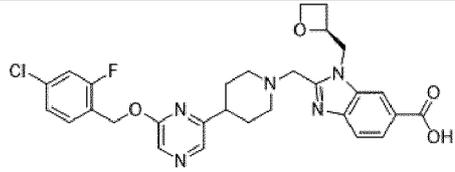
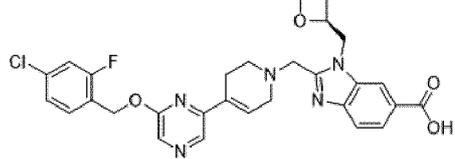
б. Соединение 418 представляет собой контрольное соединение.

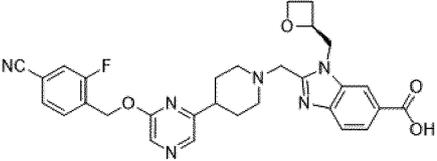
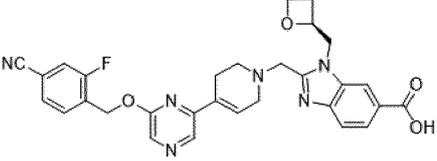
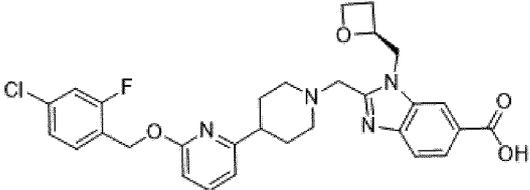
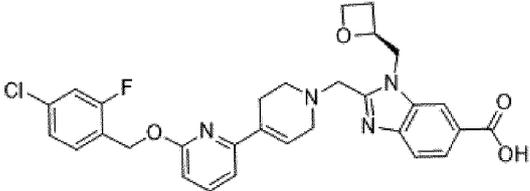
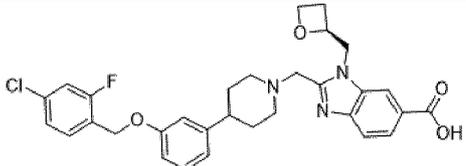
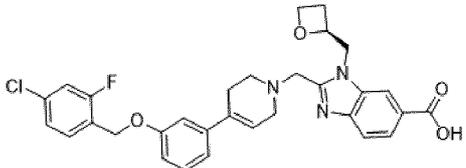
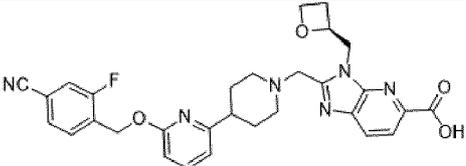
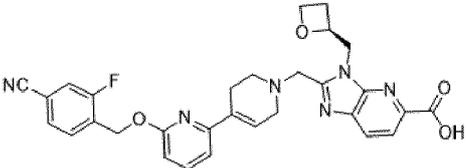
Биологический пример 5: Сравнительные данные

Оценивали следующие восемь пар соединений для сравнения значений EC_{50} в исследовании цАМФ (см. биологический пример 3 выше) в клетках НЕК293Т и СНО. Результаты в таблице 4, в целом, показывают, что соединения, содержащие ненасыщенное кольцо С (если обратиться к формуле (I)), имеют значения EC_{50} , которые превосходят (т.е. являются более низкими) значения для соответствующих аналогов, содержащих насыщенное кольцо С. Так как значения EC_{50} являются показателем концентрации лекарственного средства, которая обеспечивает полумаксимальную(-ый) стимуляцию цАМФ/ответ, то более низкие значения EC_{50} указывают на то, что для обеспечения полумаксимальной(-ого) стимуляции цАМФ/ответа требуется более низкая концентрация лекарственного средства.

Таблица 4. Сравнительные значения EC_{50} в клетках НЕК293Т и

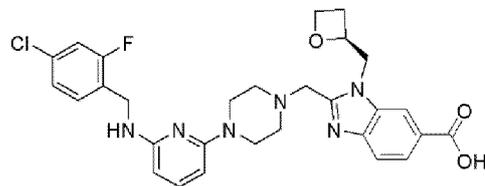
клетках CHO

Структуры соединений и соединений сравнения	EC ₅₀ в клетках HEK293T (мкМ)	EC ₅₀ в клетках CHO (мкМ)
 <p>(Соединение А или соединение 418)</p>  <p>(Соединение 19)</p>	5,44E-04 ± 2,30E-04 (n=3) 2,19E-04 ± 0,898E-04 (n=16)	1,53E-02 ± 0,464E-02 (n=6) 0,225E-02 ± 0,0590E-02 (n=6)
 <p>(Соединение В)</p>  <p>(Соединение 222)</p>	5,65E-03 ± 0,386E-03 (n=2) 0,517E-03 ± 0,337E-03 (n=2)	463E-03 ± 93,1E-03 (n=5) 6,05E-03 ± 2,64E-03 (n=5)
 <p>(Соединение С)</p>  <p>(Соединение 35)</p>	1,98E-03 ± 1,30E-03 (n=2) 1,80E-03 ± 1,18E-03 (n=6)	9,58E-02 ± 1,49E-02 (n=5) 7,37E-02 ± 1,47E-02 (n=5)
 <p>(Соединение D)</p> 	1,05E-02 ± 0,439E-02 (n=2) 0,294E-02 ± 0,0798E-02 (n=2)	0,289 ± 0,0530 (n=5) 0,136 ± 0,0326 (n=5)

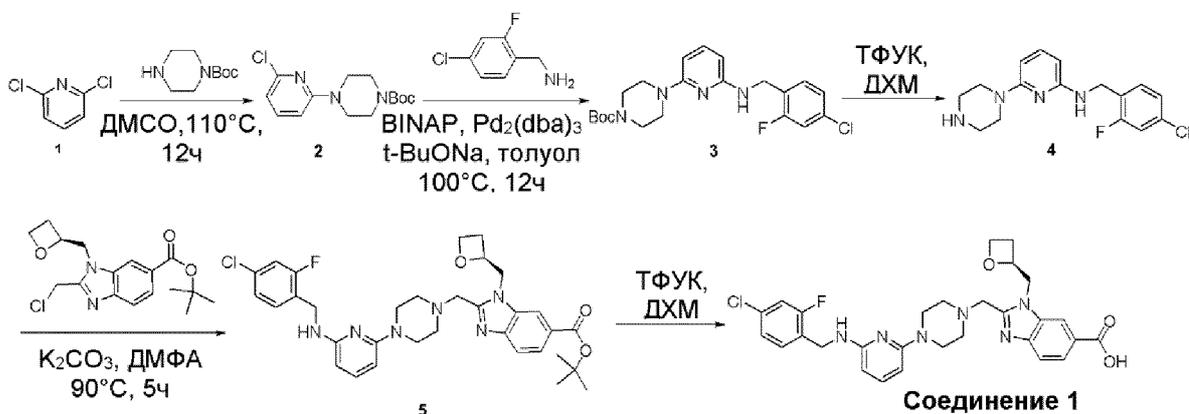
<p>(Соединение 34)</p>  <p>(Соединение E)</p>  <p>(Соединение 23)</p>	<p>1,59E-02 ± 0,768E-02 (n=2) 0,985E-02 ± 0,866E-02 (n=2)</p>	<p>0,924 ± 0,230 (n=4) 0,260 ± 0,0380 (n=5)</p>
 <p>(Соединение F)</p>  <p>(Соединение 221)</p>	<p>4,12E-04 ± 3,73E-04 (n=2) 3,93E-04 ± 0,698E-04 (n=2)</p>	<p>7,65E-03 (n=1) 3,28E-03 (n=1)</p>
 <p>(Соединение G)</p>  <p>(Соединение 28)</p>	<p>8,58E-03 ± 1,10E-03 (n=2) 3,94E-03 ± 0,971E-03 (n=13)</p>	<p>0,105 ± 0,0327 (n=3) 0,0426 ± 0,0115 (n=8)</p>
 <p>(Соединение H)</p> 	<p>3,00E-04 ± 0,327E-04 (n=2) 1,68E-04 ± 0,488E-04 (n=4)</p>	<p>3,50E-03 ± 0,700E-03 (n=3) 3,86E-03 ± 1,27E-03 (n=6)</p>

Пример 6 Синтез соединений

(S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 1)



Соединение 1



Стадия 1

В раствор 2,6-дихлорпиридина (10,0 г, 67,6 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (15,1 г, 81,1 ммоль). Перемешивали смесь при 110°C в течение ночи. Разбавляли смесь водой, экстрагировали ЭА (30 мл×3), промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Перекристаллизовывали неочищенный продукт из петролейного эфира (200 мл) с получением трет-бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (9,5 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 298,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,78 мин.

Стадия 2

В раствор (4-хлор-2-фторфенил)метанамина (176 мг, 1,1 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли трет-бутил-4-(6-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (297 мг, 1 ммоль), Pd₂(dba)₃ (46 мг, 0,05 ммоль), BINAP (62 мг, 0,1 ммоль) и t-BuONa (288 мг, 3 ммоль) в атмосфере N₂. Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 12 часов. Добавляли 50 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (50 мл×3), промывали соевым раствором

и сушили над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=2/1) с получением *трет*-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 76%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420,8$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,75 мин.

Стадия 3

В раствор *трет*-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 0,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУК (10 мл) при 0°C . Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов. Добавляли 10 мл ледяной воды для гашения реакции. Добавляли водн. NaHCO_3 , доводя pH до 9, затем экстрагировали раствор ЭА (40 мл×3), промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=2/1) с получением N-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (120 мг, 43%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321,0$; время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,72 мин.

Стадия 4

В раствор N-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (120 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли (*S*)-*трет*-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (100 мг, 0,3 ммоль, синтез описан в международной заявке WO/2018/109607, содержание которое включено в настоящий документ посредством ссылки); значения оптического вращения, $[\alpha]_{25,0^\circ\text{C}}^{589\text{ нм}} = -25,02$ ($c=0,1$, MeOH) и K_2CO_3 (415 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 12 часов. Добавляли 60 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (30 мл×3), промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=2/1) с получением (*S*)-*трет*-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (140 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 620,7$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,77 мин.

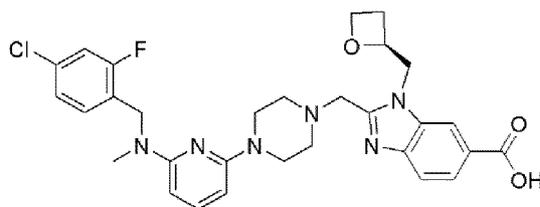
Стадия 5

В раствор (*S*)-*трет*-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (120 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУК (3 мл) при 0°C . Перемешивали реакционную

смесь при 0°C в течение 6 часов. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем ВЭЖХ с получением (*S*)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1-(оксетан-2-илметил) -1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (60 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 566,0; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,48 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,27 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,83 (t, J=6,4 Гц, 1H), 5,90-5,82 (m, 2H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,79 (dd, J=7,2, 15,2 Гц, 1H), 4,64 (dd, J=2,4, 15,2 Гц, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 3H), 3,97-3,75 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 8H).

(*S*)-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил) (метил) амино) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1-(оксетан-2-илметил) -1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 2)



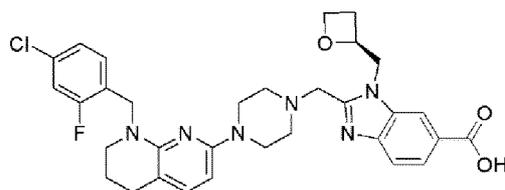
Соединение 2

Получали аналогично соединению 1.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 579; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,70 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,01 (dd, J=8,0, 26,4 Гц, 1H), 5,27 (dd, J=4,8, 7,2 Гц, 1H), 4,91-4,89 (m, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,73 (dd, J=2,4, 15,2 Гц, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 5H).

(*S*)-2-((4-(8-(4-хлор-2-фторбензил) -5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1-(оксетан-2-илметил) -1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 3)



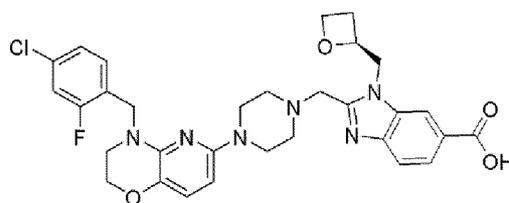
Соединение 3

Получали аналогично соединению 5.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 605,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,45 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29-8,25 (ушир. *s*, 1H), 7,80 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=10,1, 1,7$ Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,01 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,90 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,12-5,04 (m, 1H), 4,77 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,71 (*s*, 2H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,93 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,75 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,28-3,20 (ушир. *s*, 4H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,59 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,49-2,31 (m, 7H), 1,89-1,80 (m, 2H).

(S)-2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 4)



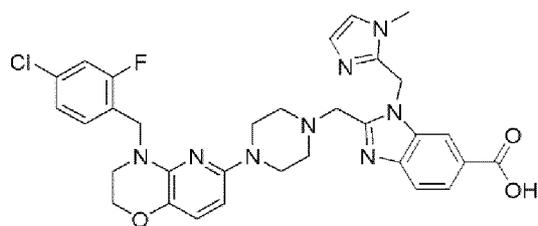
Соединение 4

Получали аналогично соединению 5.

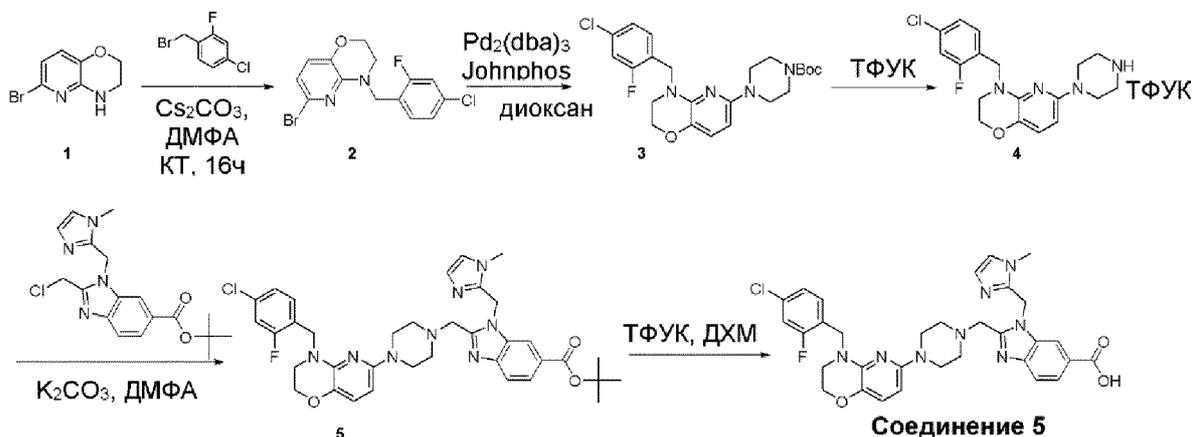
ЖХМС: $[M+H]^+ = 607,6$; время удерживания (10 ммоль NH_4HCO_3) = 1,63 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29-8,25 (ушир. *s*, 1H), 7,80 (dd, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,90 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,13-5,05 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,71 (*s*, 2H), 4,63 (dd, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,95 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,76 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,25-3,15 (ушир. *s*, 6H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,50-2,33 (m, 4H).

2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 5)



Соединение 5



Стадия 1

В раствор 6-бром-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (0,5 г, 2,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензол (0,6 г, 2,5 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,3 г, 6,9 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Разбавляли раствор водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл×3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА=10:1) с получением 6-бром-4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (0,72 г, выход 72,7%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 356,8$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,91 мин.

Стадия 2

В раствор 6-бром-4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (200 мг, 0,56 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (135 мг, 0,73 ммоль), JohnPhos (16 мг, 0,06 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26 мг) и Cs_2CO_3 (292 мг, 0,90 ммоль, 1,6 экв.). Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до КТ, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом

(50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА=5:1) с получением *трет*-бутил-4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,1 г, 0,22 ммоль, выход 37,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 462,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,13 мин.

Стадия 3

Перемешивали раствор *трет*-бутил-4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,1 г, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУК (1 мл) и ДХМ (5 мл) при 25°C в течение 2 часов. Разбавляли смесь насыщенным водн. NaHCO₃, доводя pH до 7, и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 4-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (65 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 362,8; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,45 мин.

Стадия 4

Нагревали смесь 4-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (40 мг, 0,1 ммоль), *трет*-бутил-2-(хлорметил)-1-((1-метил-1h-имидазол-2-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (32 мг, 0,13 ммоль, синтез описан в международной заявке WO/2018/109607) и K₂CO₃ (132,6 мг, 0,96 ммоль) в ДМФА (5 мл) до 60°C, перемешивали в течение 3 часов в атмосфере N₂. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Экстрагировали смесь ЭА (10 мл×2), сушили органический слой Na₂SO₄, концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который очищали путем флэш-хроматографии Biotage (элюировали ЭА:ПЭ=1:10) с получением целевого продукта *трет*-бутил-2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-метил-1h-имидазол-2-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (23 мг, 0,03 ммоль, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 687,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,85 мин.

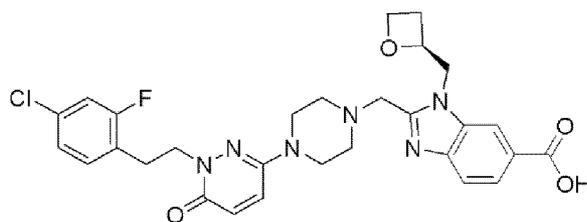
Стадия 5

Перемешивали раствор *трет*-бутил-2-((4-(4-(4-хлор-2-

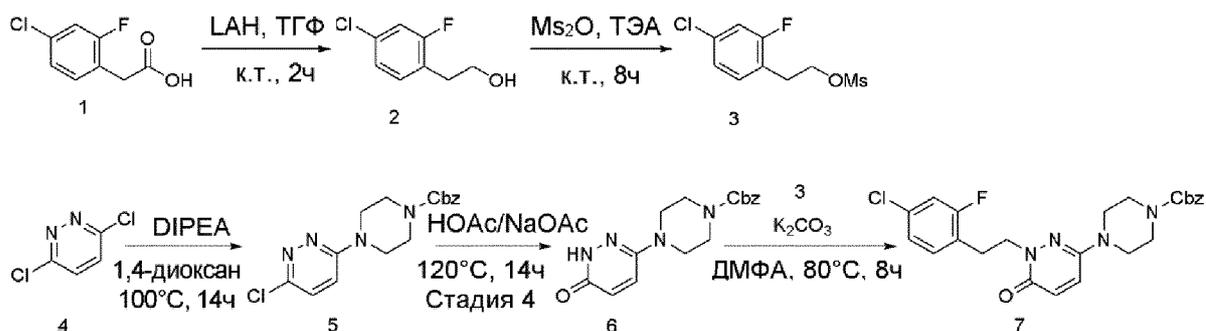
фторбензил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил) пиперазин-1-ил) метил)-1-((1-метил-1h-имидазол-2-ил) метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (23 мг, 0,03 ммоль) в ДХЭ (3 мл) и ТФУК (1 мл) в течение 1 часа. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Удаляли растворитель в вакууме и очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (6 мг, выход 35%). ЖХМС: $[M+H]^+ = 631,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,31 мин.

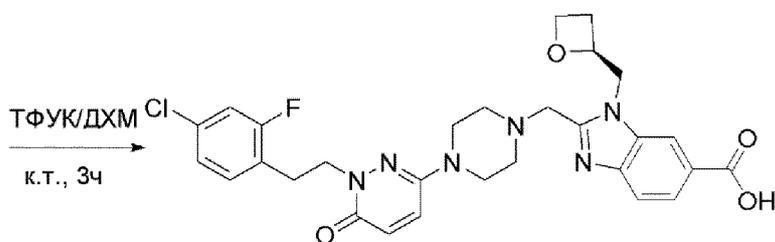
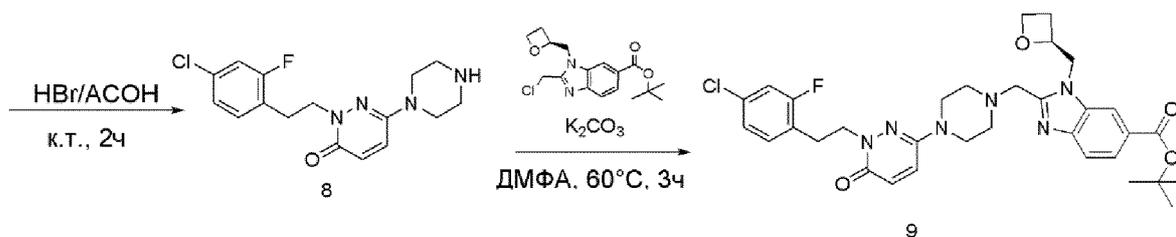
1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,20-8,17 (ушир. s, 1H), 8,04 (dd, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,03 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,01 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,14-4,20 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,29-3,20 (ушир. s, 4H), 2,94-2,86 (m, 4H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил) пиперазин-1-ил) метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 6)



Соединение 6





Соединение 6

Стадия 1

В раствор 2-(4-хлор-2-фторфенил)уксусной кислоты (1,8 г, 9,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ЛАН (19 мл, 19,1 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта 2-(4-хлор-2-фторфенил)этанола (1,5 г, выход 89%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[\text{M}-18+\text{H}]^+ = 157,0$, время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,61 мин.

Стадия 2

В раствор 2-(4-хлор-2-фторфенил)этанола (1,5 г, 8,6 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ангидрид метансульфокислоты (2,2 г, 12,9 ммоль) и ТЭА (3,6 мл, 25,8 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 8 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1) с получением 4-хлор-2-фторфенэтил-метансульфоната (1,2 г, выход 55%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 275,0$, время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,79 мин.

Стадия 3

В раствор 3,6-дихлорпиридазина (1,0 г, 6,7 ммоль) в 1,4-

диоксане (20 мл) добавляли бензил-пиперазин-1-карбоксилат (1,6 г, 7,4 ммоль) и DIPEA (3,6 мл, 20,1 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта бензил-4-(6-хлорпиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 332,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,61 мин.

Стадия 4

В раствор бензил-4-(6-хлорпиридазин-3-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,0 ммоль) в HOAc (75 мл) добавляли NaOAc (0,25 г, 3,05 ммоль). Перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме, разбавляли NaHCO₃ (1н., 30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением бензил-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (900 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 314,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,46 мин.

Стадия 5

В раствор 4-хлор-2-фторфенэтил-метансульфоната (80 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли бензил-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,32 ммоль) и K₂CO₃ (132 мг, 1,0 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) с получением бензил-4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, выход 67%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 471,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,89 мин.

Стадия 6

В раствор бензил-4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли HBr/AcOH (33%) (3 мл, 12,37 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали

этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ (NH₄HCO₃) с получением 2-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3(2H)-она (60 мг, выход 21%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 336,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,41 мин.

Стадия 7

В раствор 2-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридазин-3(2H)-она (60 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (60 мг, 0,179 ммоль) и DIPEA (69 мг, 0,54 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3), промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (80 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 637,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,76 мин.

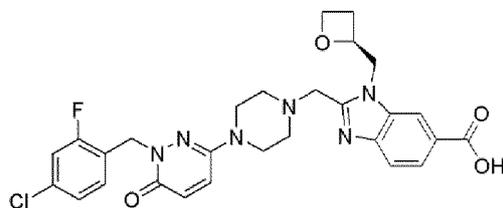
Стадия 8

В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (80 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (22,8 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 581,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,35 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,37-8,36 (ушир. s, 1H), 8,00 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,11 (ddt, J=10,1, 8,1, 5,1 Гц, 3H), 6,84 (d, J=9,9 Гц, 1H), 5,27 (td, J=7,2, 4,9 Гц, 1H), 4,88 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,74 (dd, J=15,4, 2,5 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=13,8, 7,9 Гц, 1H), 4,48 (dt, J=9,1, 5,9

Гц, 1H), 4,29 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,06 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,20 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3,11 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,67-2,48 (m, 5H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 7)



Соединение 7

Получали аналогично соединению 6.

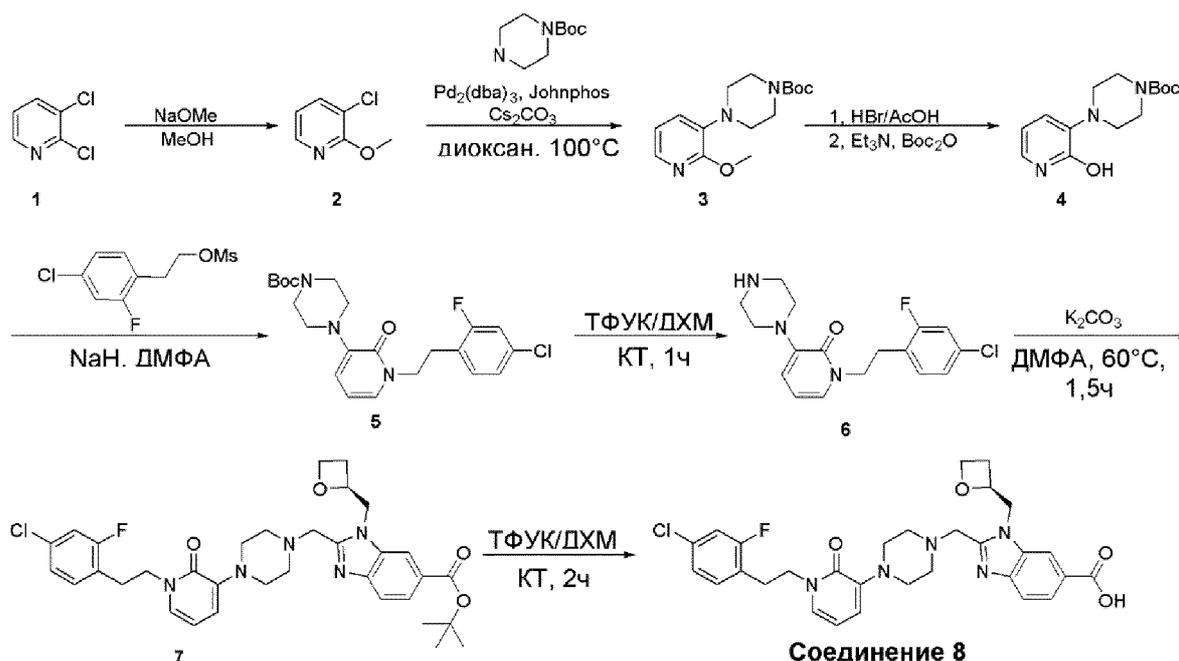
ЖХМС: $[M+H]^+ = 567,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,28 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23-8,22 (ушир.s, 1H), 7,87 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,18 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (ddd, J=10,2, 9,1, 1,8 Гц, 2H), 6,80 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5,21-5,11 (m, 3H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,61 (dd, J=15,4, 2,6 Гц, 1H), 4,55-4,47 (m, 1H), 4,35 (dt, J=9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,93 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,82 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,22-3,21 (ушир.s, 4H), 2,69 (dt, J=14,1, 8,2 Гц, 1H), 2,57-2,47 (m, 4H), 2,44-2,36 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 8)



Соединение 8



Стадия 1

В раствор 2,3-дихлорпиридина (5,0 г, 34 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли NaOMe (54 мл, 1н. в MeOH). Кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение 5 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Выливали смесь в ледяную воду и доводили pH до 5~6 с использованием HCl (1н. в воде), экстрагировали ЭА (50 мл×3). Собирали объединенные органические слои и концентрировали с получением целевого продукта 3-хлор-2-метоксипиридина (4 г, выход 81%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2

Перемешивали смесь 3-хлор-2-метоксипиридина (500 мг, 3,49 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (845 мг, 4,53 ммоль), Johnphos (208 мг, 0,69 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (320 мг) и Cs_2CO_3 (3,45 г, 10,47 ммоль) в диоксане (20 мл) при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Разбавляли смесь ЭА (50 мл), фильтровали через подложку с целитом, концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который очищали путем флэш-хроматографии Biotage (ЭА/ПЭ=1/30) с получением целевого продукта трет-бутил-4-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 г, выход 96%). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294,0$, время удерживания=1,62 мин.

Стадия 3

Кипятили раствор *трет*-бутил-4-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 3,41 ммоль) в NBr (40% в AsOH , 10 мл) с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до КТ собирали твердое вещество. Растворяли твердое вещество в ДХМ (15 мл), затем последовательно добавляли Et_3N (3,1 мл, 4 экв.) и ди-*трет*-бутил-дикарбонат (2,43 г, 2 экв.) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение 2 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Концентрировали раствор и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{ЭА/ПЭ}=1/4$) с получением целевого продукта *трет*-бутил-4-(2-гидроксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, выход 63,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280,0$, время удерживания=1,27 мин.

Стадия 4

В раствор *трет*-бутил-4-(2-гидроксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 1,43 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaN (68 мг, 60% в масле, 1,2 экв.) и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 1 часа. Затем за один раз добавляли 4-хлор-2-фторфенэтил-метансульфонат (722 мг). Перемешивали реакционный раствор при КТ в течение ночи. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Фильтровали реакционную смесь и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта *трет*-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (17 мг, выход 2,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435,9$, время удерживания 1,75 мин.

Стадия 5

В раствор *трет*-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (17 мг, 0,039 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 1 часа. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Выливали раствор в нас. NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (20 мл × 3), сушили объединенные органические слои Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта 1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3-(пиперазин-1-ил)пиридин-2(1H)-она (12 мг, выход 92,3%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336,0$, время удерживания=1,31 мин.

Стадия 6

Нагревали смесь 1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3-(пиперазин-1-ил)пиридин-2(1H)-она (12 мг, 0,035 ммоль), *трет*-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

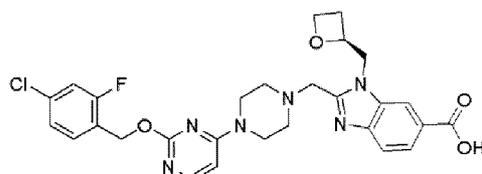
карбоксилата (15 мг, 0,041 ммоль) и K_2CO_3 (27 мг, 0,020 ммоль) в CH_3CN (3 мл) до $60^\circ C$ и перемешивали в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Выливали раствор в воду и экстрагировали ДХМ (20 мл×3), сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта (S)-*трет*-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (20 мг, выход 90%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+ = 636,0$, время удерживания 1,79 мин.

Стадия 7

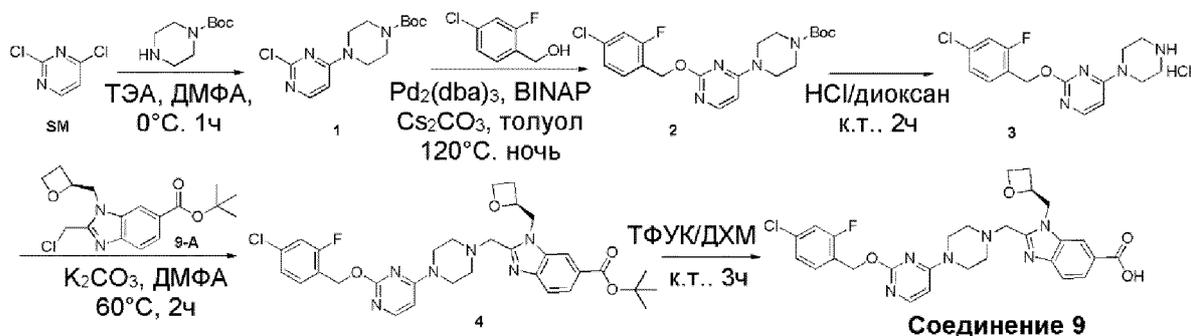
В раствор (S)-*трет*-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Выливали раствор в насыщенный водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (20 мл×3), сушили объединенные органические слои Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (3,3 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 579,8$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,21 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,25-8,29 (ушир. s, 1H), 7,80 (dd, $J=7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=7,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=6,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,06 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,08-5,10 (m, 1H), 4,62-4,78 (m, 2H), 4,36-4,49 (m, 2H), 4,06-4,10 (m, 2H), 3,98 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,80 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,95-3,00 (m, 6H), 2,57-2,67 (m, 4H), 2,39-2,44 (m, 2H).

(S)-2-((4-(2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 9)



Соединение 9



Стадия 1

Перемешивали раствор 2,4-дихлорпиримидина (1 г, 6,76 ммоль), трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (1,38 г, 7,43 ммоль) и ТЭА (1,02 г, 10,14 ммоль) в ДМФА (10 мл) на ледяной бане в течение 1 часа. Затем перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 часов. Разбавляли смесь водой (40 мл), экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Объединяли органические слои и сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА /0%-26%) с получением трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,98 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299,1$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,70 мин.

Стадия 2

В раствор трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 3,36 ммоль), (4-хлор-2-фторфенил)метанола (662 г, 3,69 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,18 г, 6,71 ммоль), BINAP (230 мг, 0,336 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (172 мг, 0,168 ммоль) в атмосфере N_2 при 120°C в течение 18 часов. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА/0%~28%) с получением трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (910 мг, 80%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423,2$, время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,50 мин.

Стадия 3

Перемешивали раствор трет-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (905 мг,

2,14 ммоль) в смеси HCl/диоксан (10 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Фильтровали реакцию смесь с получением соли 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-4-(пиперазин-1-ил)пиримидина и хлороводородной кислоты (745 мг, выход 97%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 323,0$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,55 мин.

Стадия 4

Перемешивали раствор соли 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-4-(пиперазин-1-ил)пиримидина и хлороводородной кислоты (37 мг, 0,107 ммоль), (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (30 мг, 0,0893 ммоль) и K_2CO_3 (19 мг, 0,134 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 60°C в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (5 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл×3), сушили органический слой Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА/1:5) с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (43 мг, 81%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 623,0$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 2,04 мин.

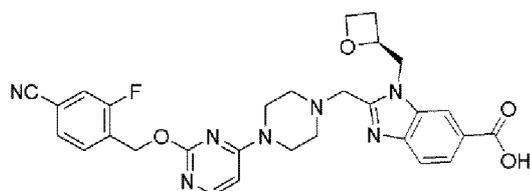
Стадия 5

В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (47 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУК (0,8 мл) при к.т. Перемешивали смесь в течение 1 часа. Упаривали реакцию смесь, растворяли в ACN (4 мл), доводили до pH=7~8 нас. водным $NaHCO_3$. Упаривали реакцию смесь, растворяли в ТГФ (1 мл), очищали путем препаративной ВЭЖХ (NH_4HCO_3) с получением (S)-2-((4-(2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (15,6 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 567,0$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,37 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21-8,20 (ушир. s, 2H), 8,06 (d, J=6,4 Гц, 2H), 7,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,4 Гц, 2H), 6,18 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,23-5,22 (ушир. s, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,12 (d, J=9,2 Гц, 2H), 3,66 (s, 4H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,61 (s, 4H), 2,49-2,40 (m, 2H).

(S)-2-((4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-

ил) пиперазин-1-ил) метил) -1-(оксетан-2-илметил) -1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 10)



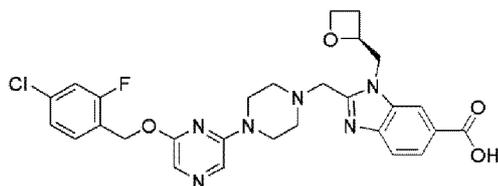
Соединение 10

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 558,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,26 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21-8,20 (ушир. s, 2H), 8,07 (t, $J=9,6$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,19 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,25-5,23 (m, 1H), 4,69-4,68 (ушир. s, 2H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,10 (dd, $J=13,2$ 11,2 Гц, 2H), 3,64 (s, 4H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,57 (s, 4H), 2,49-2,40 (m, 2H).

(S) -2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пирозин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил) -1-(оксетан-2-илметил) -1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 11)



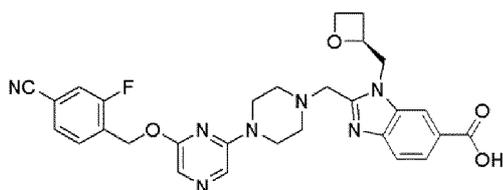
Соединение 11

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 566,9$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,90 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59-7,43 (m, 3H), 7,31 (dd, $J=8,3, 1,7$ Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,10 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,80 (dd, $J=15,3, 7,2$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,49 (dd, $J=13,6, 7,7$ Гц, 1H), 4,38 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,82 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,54-3,53 (ушир. s, 4H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 4H), 2,50-2,42 (m, 1H).

(S) -2-((4-(6-(4-циано-2-фторбензилокси)пирозин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил) -1-(оксетан-2-илметил) -1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 12)



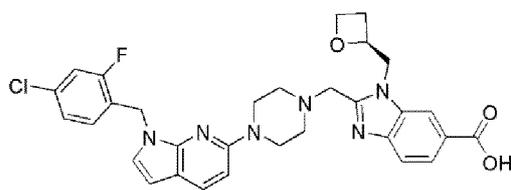
Соединение 12

Получали аналогично соединению 9.

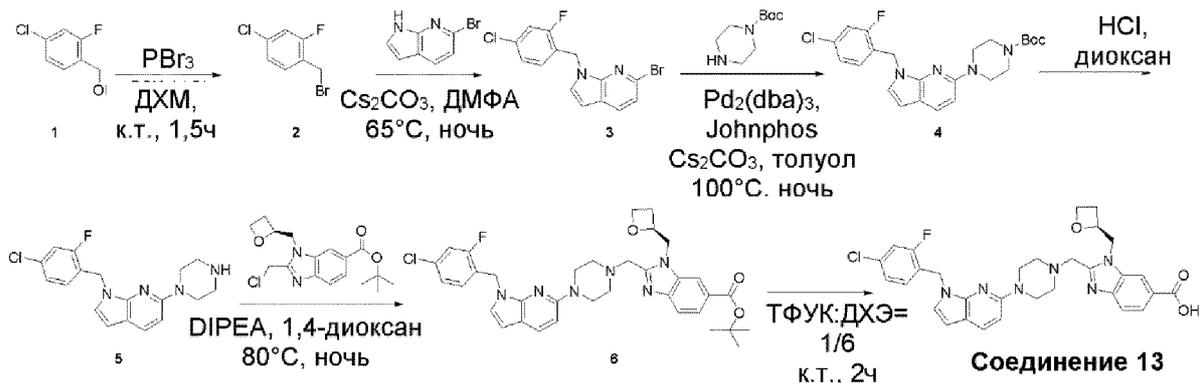
ЖХМС: $[M+H]^+ = 558,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,18 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,28 (s, 1H), 7,90 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,85–7,78 (m, 2H), 7,73–7,71 (m, 2H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,14–5,03 (m, 1H), 4,80 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,49 (dd, $J=13,5, 7,8$ Гц, 1H), 4,38 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,51–3,50 (ушир.s, 4H), 2,78–2,63 (m, 1H), 2,59–2,51 (m, 4H), 2,44–2,35 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1-(оксетан-2-илметил) -1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 13)



Соединение 13



Стадия 1

В раствор (4-хлор-2-фторфенил)метанола (3,0 г, 18,69 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли PBr_3 (1,2 мл, 13,1 ммоль) при $0^\circ C$. Перемешивали смесь при КТ в течение 1,5 часа. Анализ ТСХ указывал на завершение взаимодействия. Гасили реакцию водой (20 мл) при

0°C, экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта (3,0 г, выход 73%) в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 2

В раствор 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензола (1,0 г, 5,08 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли Cs₂CO₃ (5,0 г, 15,3 ммоль) и 6-бром-1h-пирроло[2,3-b]пиридин (1,4 г, 6,1 ммоль). Перемешивали смесь при 65°C в течение ночи. Анализ ТСХ указывал на завершение взаимодействия. Гасили реакцию водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=20:1) с получением целевого продукта (1,0 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3

В раствор 6-бром-1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридина (1 г, 2,94 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (657 мг, 3,53 ммоль), Cs₂CO₃ (2,9 г, 8,9 ммоль), Pd₂(dba)₃ (269 мг, 0,29 ммоль) и Johnphos (175 мг, 0,59 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение ночи. Обработывали реакционную смесь, добавляя насыщенный водн. NH₄Cl, и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=20:1) с получением целевого продукта (100 мг, выход 8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 444,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,33 мин.

Стадия 4

Перемешивали раствор *трет*-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,23 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4н., 10 мл) при 25°C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь с получением целевого продукта (60 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 344,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,49 мин.

Стадия 5

В раствор 1-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперазин-1-ил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридина (34 мг, 0,01 ммоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли DIPEA (1 мл, 1 ммоль) и *трет*-бутил-

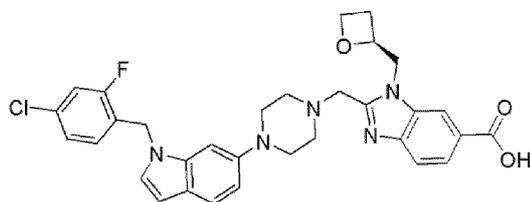
(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (30 мг, 0,09 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение ночи. Очищали реакционную смесь путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=1:1, R_f=0,25), а затем очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (20 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 645,2; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 2,00 мин.

Стадия 6

Перемешивали раствор трет-бутил-(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в ТФУК (1 мл) и ДХЭ (6 мл) при КТ в течение 2 часов. Нейтрализовали смесь до pH ~ 7 водным аммиаком (0,1 мл) и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (14,1 мг, выход 79,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 589,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,56 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,27 (s, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=10,0, 1,7 Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,66 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,30 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,10 (dt, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=15,2, 2,5 Гц, 1H), 4,49 (dd, J=13,5, 7,9 Гц, 1H), 4,38 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,99 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,81 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,48-3,47 (ушир.s, 4H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 4H), 2,50-2,43 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 14)



Соединение 14

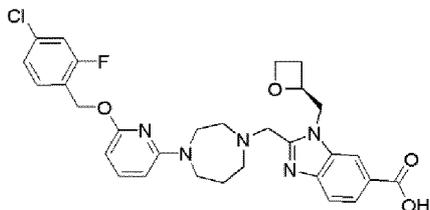
Получали аналогично соединению 13.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 588,2; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,34 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=10,1, 2,0 Гц,

1H), 7,38 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,97 (dd, J=21,0, 12,8 Гц, 2H), 6,79 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 6,35 (d, J=3,1 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,80 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,48 (dd, J=13,3, 8,1 Гц, 1H), 4,38 (dt, J=9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,00 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,82 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,08-3,07 (ушир.s, 5H), 2,75-2,54 (m, 5H).

(S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 15)



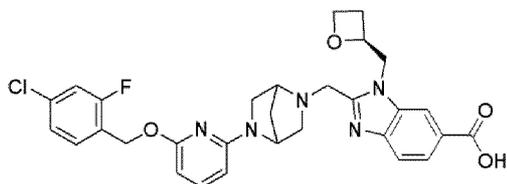
Соединение 15

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 579,8; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,41 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,76 (s, 1H), 8,22-8,25 (ушир.s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,25 (dd, J=6,4, 1,6 Гц, 1H), 6,16 (d, J=8 Гц, 1H), 6,01 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,30-4,97 (m, 5H), 3,85-4,05 (m, 2H), 3,53-3,72 (m, 4H), 2,55-2,80 (m, 5H), 2,23-2,35 (m, 1H), 1,65-1,79 (m, 2H).

2-((5-(6-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-diazабипцикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 16)



Соединение 16

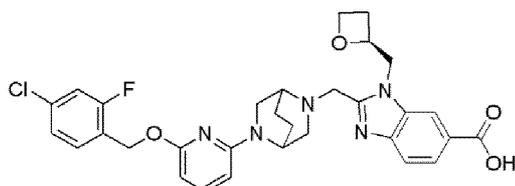
Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 578,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,36 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,32-8,24 (ушир.s, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,10 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,05 (d, J=7,9 Гц,

1H), 5,42 (d, J=13,0 Гц, 1H), 5,28 (d, J=13,0 Гц, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,78-4,62 (m, 3H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,65 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,52 (dd, J=10,6, 1,8 Гц, 1H), 3,19 (dd, J=10,4, 1,6 Гц, 1H), 2,99 (d, J=10,2 Гц, 1H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,19 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,07 (d, J=10,5 Гц, 1H).

2-((5-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 17)



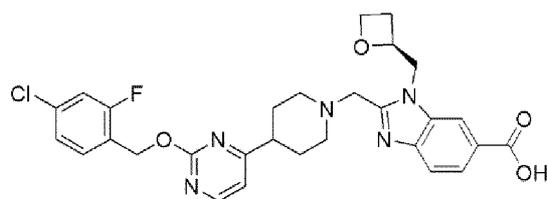
Соединение 17

Получали аналогично соединению 9.

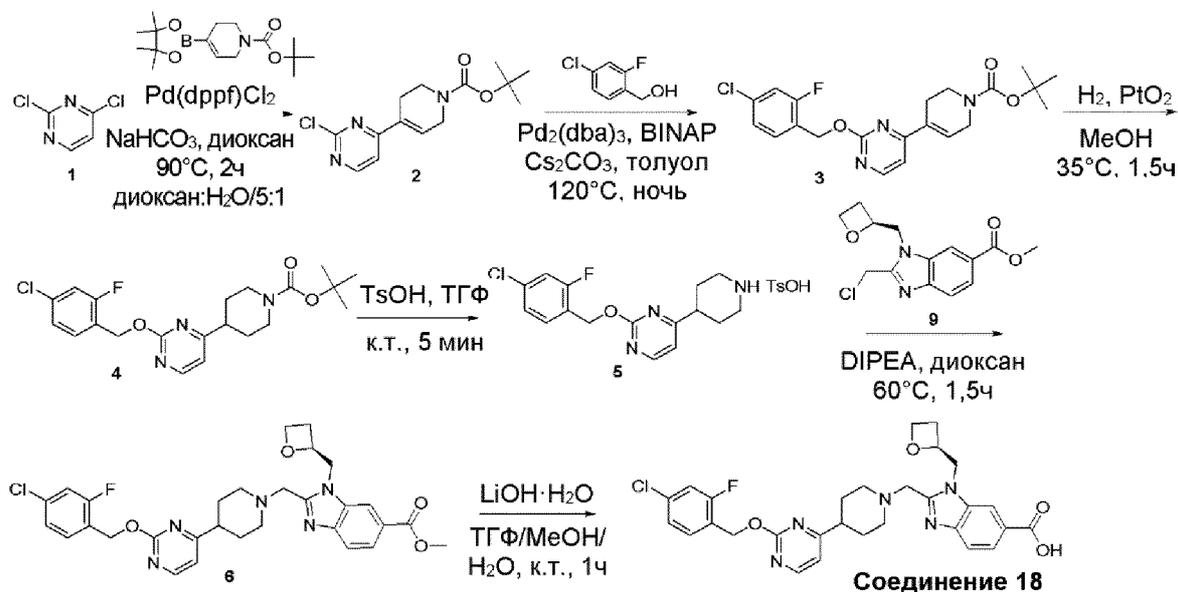
ЖХМС: $[M+H]^+ = 591,6$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,74 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,36-8,33 (ушир. s, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,13 (dd, J=12,4, 5,2 Гц, 2H), 5,40-5,31 (m, 2H), 5,25-5,16 (m, 1H), 4,86-4,61 (m, 5H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,98 (d, J=11,9 Гц, 1H), 3,80-3,68 (ушир. s, 2H), 3,59-3,39 (m, 3H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 3H).

(S)-2-((4-(2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 18)



Соединение 18



Стадия 1

В раствор 2,4-дихлорпиримидина (5 г, 34,01 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (11,56 г, 37,4 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (60 мл) и воде (12 мл) добавляли NaHCO_3 (4,29 г, 51,0 ммоль, 1,5 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (497 мг, 3,4 ммоль, 0,04 экв.). Перемешивали смесь в атмосфере N_2 при 90°C в течение 2 часов. Фильтровали смесь и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1) с получением трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (7 г, 70%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 296,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,83 мин.

Стадия 2

В смесь трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (4,0 г, 13,56 ммоль), (4-хлор-2-фторфенил)метанола (2,6 г, 16,27 ммоль), BINAP (844 мг, 1,36 ммоль) и Cs_2CO_3 (8,81 г, 27,12 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (622 мг, 0,68 ммоль), перемешивали реакцию смесь при 120°C в течение 18 часов. Фильтровали смесь и концентрировали,

очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=0% ~ 25%) с получением *трет*-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (2,7 г, 47%) в виде бледного желтоватого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 420,0$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 2,22 мин.

Стадия 3

В раствор *трет*-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (200 мг, 0,477 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли PtO_2 (20 мг), перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1,5 часа. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 50%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 422,0$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 2,15 мин.

Стадия 4

В раствор *трет*-бутил-4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,021 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли p -TsOH (203 мг, 1,07 ммоль), перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 15 минут. Концентрировали смесь с получением соли 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-4-(пиперидин-4-ил)пиримидина и 4-метилбензолсульфонокислоты (96 мг, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+ = 321,8$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,42 мин.

Стадия 5

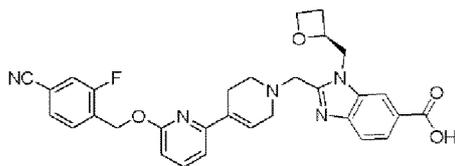
Перемешивали раствор соли 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-4-(пиперидин-4-ил)пиримидина и 4-метилбензолсульфонокислоты (96 мг, 0,16 ммоль), (S)-метил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,14 ммоль) и DIPEA (53 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (12 мл) при 60°C в течение 1,5 часа. Упаривали смесь, разбавляли ЭА (60 мл), промывали водой (20 мл×2), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-метил-2-(4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (20 мг, 26%) в виде бледно-белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 580,0$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,96 мин.

Стадия 6

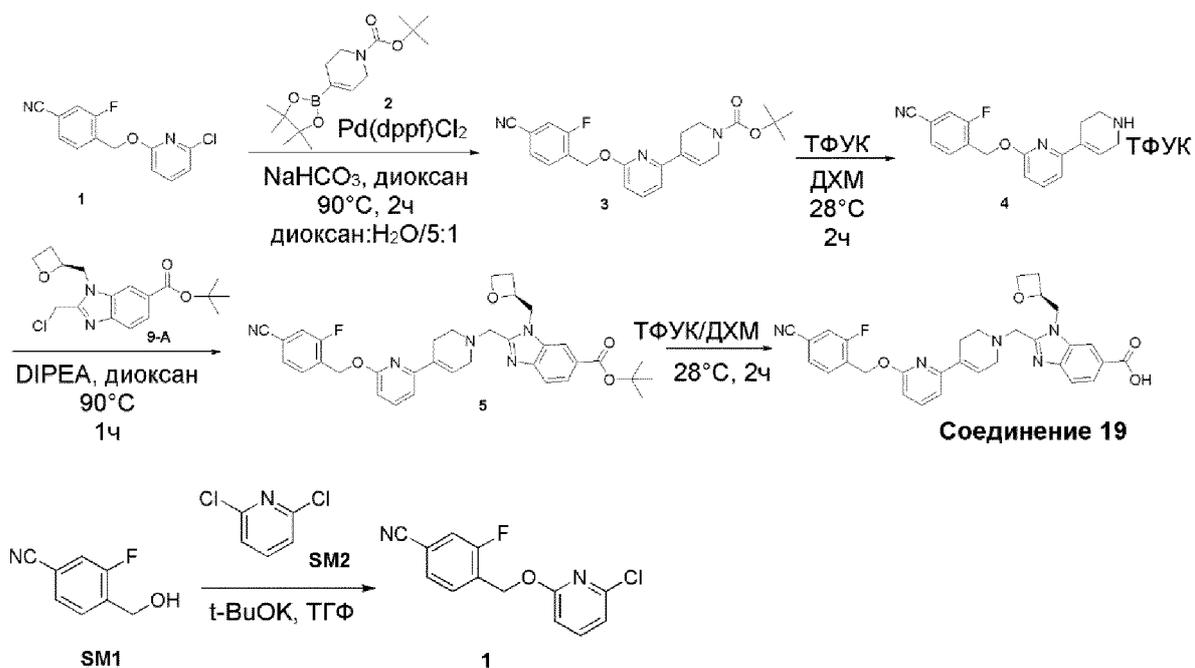
В раствор (S)-метил-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (20 мг, 0,0345 ммоль) в ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) и H₂O (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (8 мг, 0,17 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 часов. Упаривали смесь, разбавляли водой (0,5 мл), доводили до pH=6 водн. HCl (1н.), концентрировали раствор и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (9,3 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 566,0, время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,48 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,25-8,24 (ушир. s, 2H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,51 (dd, J=1,6, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,09 (dd, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 4,82 (dd, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,50 (dd, J=7,2, 7,2 Гц, 1H), 4,39 (dd, J=6, 5,6 Гц, 1H), 3,96 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,80 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,00 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,87 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,44 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-циано-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 19)



Соединение 19



Стадия 1

В перемешиваемую суспензию $t\text{-BuOK}$ (31,3 г, 279,7 ммоль) в ТГФ (500 мл) по частям добавляли 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (28,1 г, 186,5 ммоль) при температуре $10\text{--}15^\circ\text{C}$. Перемешивали смесь при 15°C в течение 45 минут и в реакционную смесь добавляли несколько порций 2,6-дихлорпиридина (23,0 г, 155,4 ммоль) при 15°C , и перемешивали смесь при 15°C в течение 18 часов. Выливали смесь в водн. NH_4Cl (1000 мл). Добавляли EtOAc (1000 мл) и перемешивали смесь в течение 15 минут. Фильтровали смесь через подложку с Целитом. Отделяли органический слой и экстрагировали водн. слой EtOAc (2x 600 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ EtOAc =10/1) с получением 4-((6-хлорпиридин-2-илокси)метил)-3-фторбензонитрила (26,0 г, выход 64%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,67–7,63 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59–7,55 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49–7,46 (dd, J_1 = 8,0 Гц, J_2 = 1,2 Гц, 1H), 7,40–7,37 (dd, J_1 = 9,2 Гц, J_2 = 1,2 Гц, 1H), 6,97–6,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,75–6,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H).

Стадия 1a

Перемешивали смесь 4-[(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрила (1 г, 3,81 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,29 г, 4,19 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (278,3 мг, 0,38 ммоль) и NaHCO₃ (479,69 мг, 5,71 ммоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (4 г, 222,22 ммоль) в течение 2 часов при 90°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия. Фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом, промывая EtOAc, и концентрировали объединенный органический остаток в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc=0~11%) с получением целевого продукта трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,63 ммоль, выход 95,4%) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС: [M+H]⁺ = 410,1; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 2,22 мин.

Стадия 2

В раствор трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,66 ммоль) в ДХМ (20 мл) медленно добавляли ТФУК (7,40 г, 64,90 ммоль, 5 мл). Перемешивали реакцию смесь при 28°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли путем ЖХМС, концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением соли ТФУК 3-фтор-4-[[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-пиридил]оксиметил]бензонитрила (1,8 г, 3,94 ммоль) в виде бледной желтоватой жидкости. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: [M+H]⁺ = 310,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,42 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь 3-фтор-4-[[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-пиридил]-оксиметил]бензонитрила (340 мг, 0,80 ммоль), трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (225 мг, 670 ммоль) и DIPEA (216,42 мг, 1,67 ммоль) в диоксане (10 мл) в течение 1 часа при 90°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакцию смесь в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc=20:1) с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-бензимидазол-5-карбоксилата (366 мг, 0,31 ммоль) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 610,0; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,87 мин.

Стадия 4

В раствор трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (180 мг, 0,30 ммоль) в ДХМ (6 мл) медленно добавляли ТФУК (2,96 г, 25,96 ммоль, 2 мл) в ДХМ (2 мл) при 28°C и перемешивали в течение 1 часа. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (10 mM NH₄HCO₃) с получением (S)-2-((4-(6-(4-циано-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (54 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 554,2; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,42 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,73-12,72 (ушир.s, 1H), 8,27-8,26 (ушир.s, 1H), 7,90 (d, J=10,3 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (dt, J=13,2, 8,0 Гц, 4H), 7,10 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,85-6,61 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,80 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,40 (ddt, J=11,9, 8,9, 6,0 Гц, 2H), 4,07 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,73 (d, J=2,5 Гц, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,43-2,42 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 20)



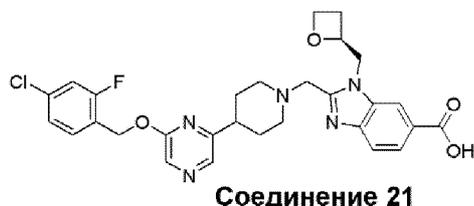
Получали аналогично соединению 26.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 578,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,34 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,35 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=23,2, 9,2 Гц, 2H), 7,10 (ddt, J=10,1, 8,1, 5,0 Гц, 3H), 6,90 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,41-6,40 (ушир.s, 1H), 5,23 (tt, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,72 (dd, J=15,4, 2,5 Гц, 1H), 4,64 (dd, J=13,9, 7,9 Гц, 1H), 4,52-

4,45 (m, 1H), 4,42 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,17 (d, J=13,8 Гц, 1H), 4,06 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,29-3,28 (ушир. s, 2H), 3,14 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,86-2,71 (m, 3H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,36-2,35 (ушир. s, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 21)



Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 566,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,45 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (s, 1H), 8,18 (d, J=3,4 Гц, 2H), 7,80 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,67-7,54 (m, 2H), 7,49 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,13 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,67 (dd, J=15,1, 2,5 Гц, 1H), 4,51-4,31 (m, 2H), 3,97 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,79 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,02 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2,87 (d, J=11,3 Гц, 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H).

(S)-2-((4-(6-(4-циано-2-фторбензилокси)пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 22)



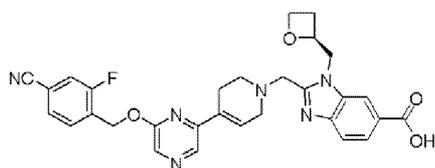
Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 557,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,35 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,16-5,04 (m, 1H), 4,81 (dd, J=15,1, 7,2 Гц, 1H), 4,67 (dd, J=15,1,

2,5 Гц, 1H), 4,49 (dd, J=13,6, 7,8 Гц, 1H), 4,39 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,96 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,79 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,00 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2,86 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 4H).

(S)-2-((4-(6-(4-циано-2-фторбензилокси)пиазин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 23)



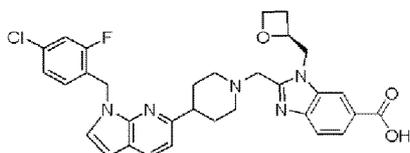
Соединение 23

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 555,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,35 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,29-8,18 (m, 2H), 7,91 (dd, J=10,0, 1,1 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,10-4,98 (m, 1H), 4,79 (dd, J=15,2, 7,2 Гц, 1H), 4,64 (dd, J=15,2, 2,7 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,93 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,42-2,39 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 24)



Соединение 24

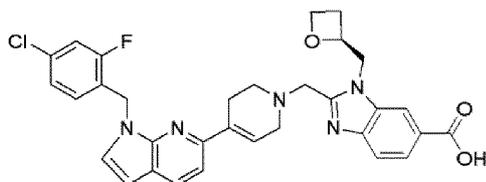
Получали аналогично соединению 26.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 588,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,41 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29-8,25 (ушир. s, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=9,9, 1,9 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,15 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,1

Гц, 1H), 6,45 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,81 (dd, J=15,1, 7,4 Гц, 1H), 4,67 (dd, J=12,6 Гц, 1H), 4,52-4,35 (m, 2H), 3,97 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,78 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,02 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,86 (d, J=10,9 Гц, 1H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 4H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 25)



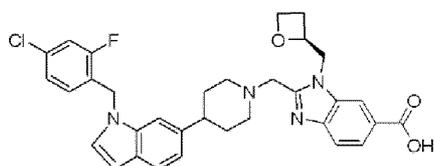
Соединение 25

Получали аналогично соединению 26.

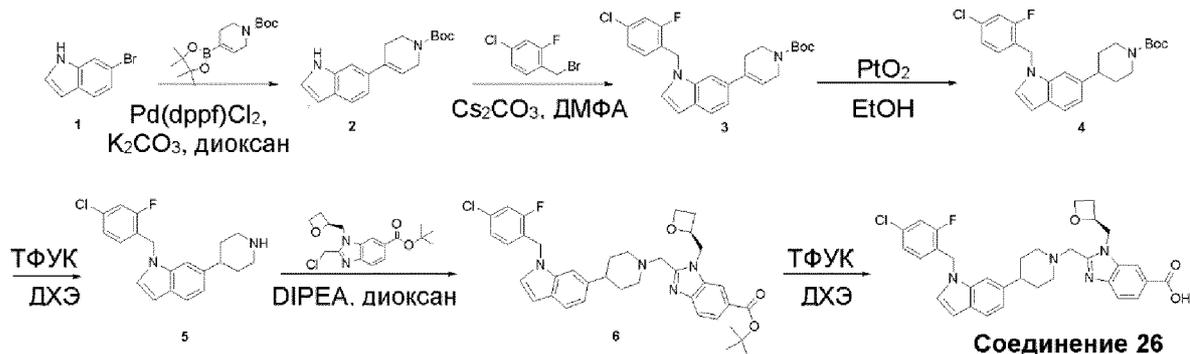
ЖХМС: $[M+H]^+ = 586,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,39 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,87 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,22-7,07 (m, 3H), 6,62 (ушир. s, 1H), 6,47 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,51 (ушир. s, 2H), 5,27-5,24 (m, 1H), 4,88 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,73 (dd, J=4,8, 15,2 Гц, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,15 (dd, J=13,6, 49,2 Гц, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 26)



Соединение 26



Стадия 1

В раствор трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (618,4 мг, 2 ммоль) в смеси диоксан (30 мл)/H₂O (5 мл) добавляли 6-бром-1H-индол (392 мг, 2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (100 мг, 10%) и K₂CO₃ (0,83 г, 6 ммоль). Трижды продували реакционную смесь N₂, нагревали до 80°C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до КТ, гасили реакцию H₂O (10 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄, концентрировали с получением трет-бутил-4-(1H-индол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (730 мг, выход 100%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M-55]⁺ = 243,0; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,97 мин.

Стадия 2

В смесь 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензола (0,55 г, 2,45 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли трет-бутил-4-(1H-индол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0,73 г, 2,45 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,4 г, 7,34 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 часов. Охлаждали смесь до КТ, гасили реакцию H₂O (10 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=30:1) с получением трет-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1H-индол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (730 мг, выход 68%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 441,0; чистота=62,0% (254 нм); время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 2,45 мин.

Стадия 3

В смесь трет-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1H-индол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (200 мг, 0,45 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли PtO₂ (20 мг, 10%). Трижды продували реакционную смесь N₂ и перемешивали при КТ в течение ночи.

Фильтровали смесь и упаривали досуха с получением *трет*-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1*h*-индол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, выход 100%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M-55]⁺ = 387,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 2,42 мин.

Стадия 4

В смесь *трет*-бутил-4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1*h*-индол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в ДХЭ (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл, избыток). Перемешивали реакцию при КТ в течение 1 часа. Упаривали смесь досуха с получением 1-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперидин-4-ил)-1*h*-индола (150 мг, выход 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 343,0; чистота=64,3% (254 нм); время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 2,01 мин.

Стадия 5

В смесь (S)-*трет*-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (80 мг, 0,24 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 1-(4-хлор-2-фторбензил)-6-(пиперидин-4-ил)-1*h*-индол (110 мг, 0,32 ммоль), DIPEA (125 мг, 0,97 ммоль) и NaI (10 мг, 0,067 ммоль). Нагревали реакцию до 80°C в течение 2 часов. Упаривали смесь досуха, очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-*трет*-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1*h*-индол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (11 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 643,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 2,44 мин.

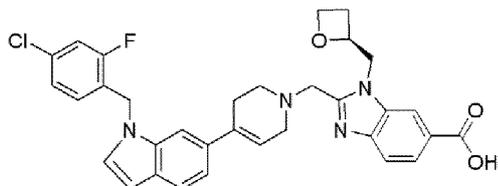
Стадия 6

В смесь (S)-*трет*-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1*h*-индол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (11 мг, 0,017 ммоль) в ДХЭ (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакцию при КТ в течение 1 часа. Упаривали смесь досуха. Растворяли остаток в ДМФА и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1*h*-индол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (1,8 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 587,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,60 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,81-7,78 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,64-7,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,37-7,36 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23-7,20 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,02-6,97 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,95-6,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,43-6,42 (d,

$J=3,2$ Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,10-5,09 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,80-4,78 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,51-4,49 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,39-4,37 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,97-3,93 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,80-3,76 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,02-2,85 (m, 6H), 2,68-2,67 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,22-1,64 (m, 4H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1h-индол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 27)



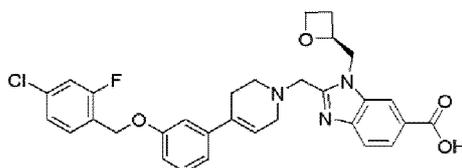
Соединение 27

Получали аналогично соединению 26.

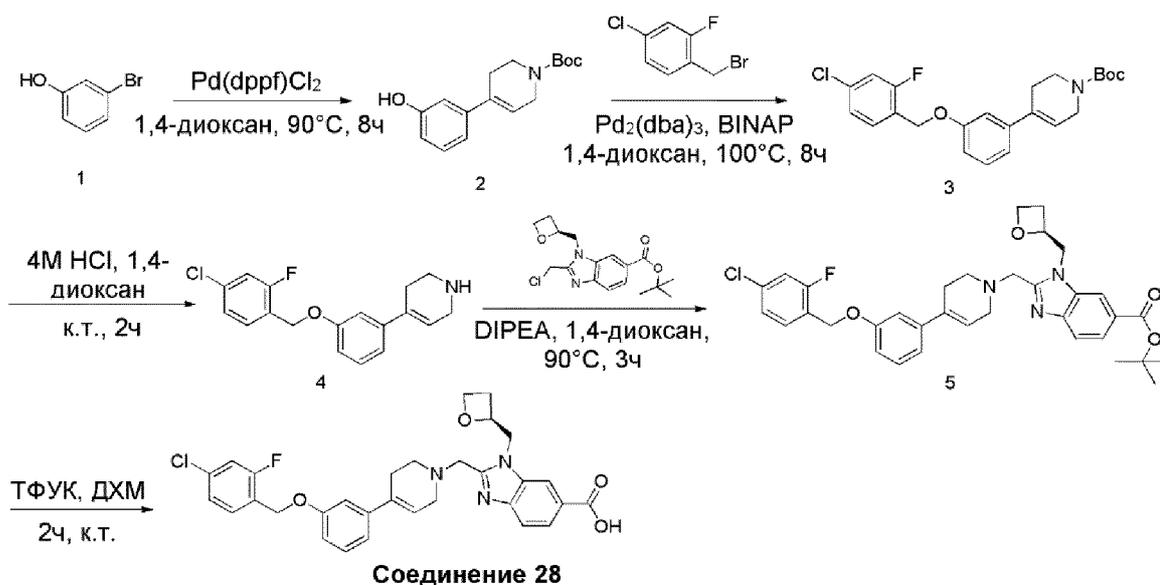
ЖХМС: $[M+H]^+ = 585,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,60 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00-7,97 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,64-7,61 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18-7,13 (m, 3H), 7,03-7,02 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 6,77-6,73 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,57-6,56 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,38-5,30 (m, 4H), 5,16-5,13 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,70-2,68 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,27-2,23 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,05-2,02 (t, $J=6,0$ Гц, 4H), 1,69-1,60 (m, 4H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 28)



Соединение 28



Стадия 1

В раствор 3-бромфенола (1,0 г, 5,8 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,9 г, 6,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,8 г, 11,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (416 мг, 0,58 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 90°C в течение 8 часов. Фильтровали смесь через Целит с получением раствора, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (150 мл × 3), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=2:1) с получением трет-бутил-4-(3-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,51 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 221, время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,81 мин.

Стадия 2

В раствор трет-бутил-4-(3-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (275 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензол (223 мг, 1,0 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (91,5 мг, 0,1 ммоль) и BINAP (62,2 мг, 0,1 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 100°C в течение 8 часов. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и разбавляли реакционную смесь водой (150 мл), экстрагировали этилацетатом (150 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (150 мл × 3), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Затем очищали неочищенный продукт путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=3:1) с получением трет-бутил-4-(3-(4-хлор-2-

фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (241 мг, выход 57,8%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 363$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 2,04 мин.

Стадия 3

В раствор трет-бутил-4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (322 мг, 0,77 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (1,2 мл). Перемешивали смесь при к.т. в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл×3), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1) с получением 4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (198 мг) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 318$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,61 мин.

Стадия 4

В раствор 4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (90 мг, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (85 мг, 0,28 ммоль) и DIPEA (0,3 мл, 1,4 моль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл×3), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ с получением трет-бутил-(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (80 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 618$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 2,36 мин.

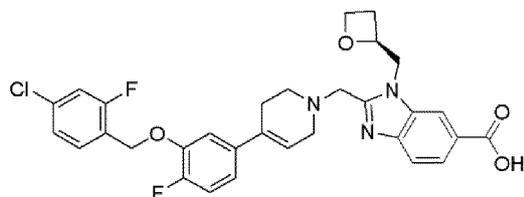
Стадия 5

В раствор трет-бутил-(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (80 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли ТФУК (2 мл, 26,93 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ (NH_4HCO_3) с получением (S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-

дигидропиридин-1(2H)-ил метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (18,5 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 562,0$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,40 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,21-8,20 (ушир. s, 1H), 7,97 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25 (ddd, $J=6,3, 5,6, 2,0$ Гц, 3H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,89 (dd, $J=7,3, 1,9$ Гц, 1H), 6,13-6,12 (ушир. s, 1H), 5,28 (dd, $J=9,4, 5,0$ Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,92 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,63 (dd, $J=13,4, 8,2$ Гц, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,14 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,03 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,25 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 2,80 (ddd, $J=22,5, 12,9, 7,2$ Гц, 3H), 2,62-2,48 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 29)



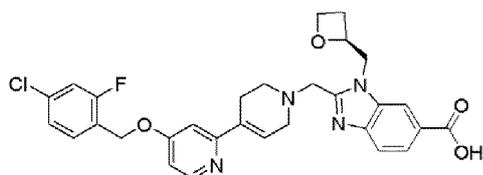
Соединение 29

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 580,0$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,59 мин.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,26-8,25 (ушир. s, 1H), 7,82 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,52 (dd, $J=9,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,17 (dd, $J=11,2, 8,6$ Гц, 1H), 7,02-7,01 (ушир. s, 1H), 6,16-6,15 (ушир. s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,06 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,79 (dd, $J=14,8, 6,9$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=13,2, 7,9$ Гц, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,06 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,19-3,18 (ушир. s, 2H), 2,75-2,74 (ушир. s, 2H), 2,66 (d, $J=11,8$ Гц, 1H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,41 (d, $J=8,4$ Гц, 1H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 30)



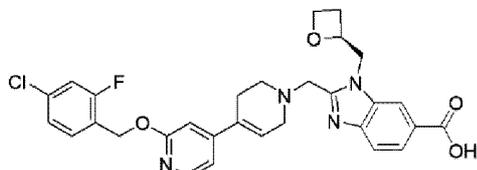
Соединение 30

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 563,2$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,29 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,33 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 8,00 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=5,8, 2,3$ Гц, 1H), 6,59-6,58 (ушир.s, 1H), 5,25 (s, 3H), 4,96 (m, 1H), 4,74 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,48 (dd, $J=15,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,88-2,87 (ушир.s, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,67-2,66 (ушир.s, 2H), 2,53 (m, 1H).

(S)-2-((2'-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3,6-дигидро-[4,4'-бипиридин]-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 31)



Соединение 31

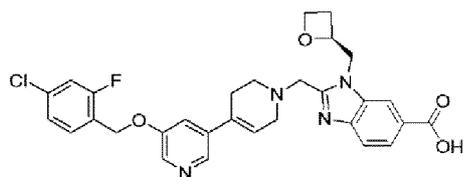
Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 563,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,54 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,25 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J=5,5, 1,5$ Гц, 1H), 6,86-6,81 (ушир.s, 1H), 6,51-6,45 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,05 (dt, $J=6,8, 4,4$ Гц, 1H), 4,77 (dd, $J=15,3, 7,2$ Гц, 1H), 4,63 (dd, $J=15,2, 2,8$ Гц, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,05 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 3H).

(S)-2-((5-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-

бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 32)



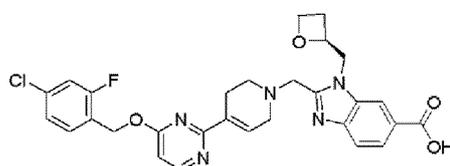
Соединение 32

Получали аналогично соединению 28.

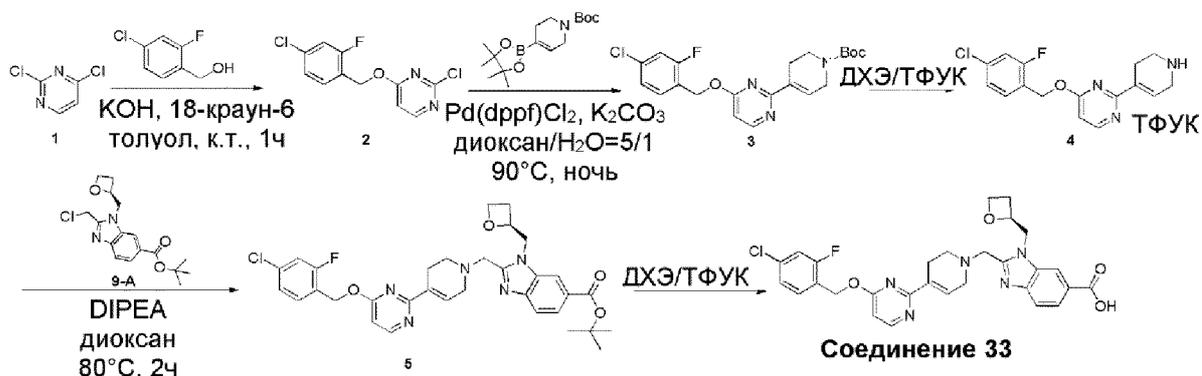
ЖХМС: $[M+N]^+ = 563,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,26 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,25 (dd, $J=8,9, 1,9$ Гц, 2H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,35 (dd, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 6,35-6,27 (ушир. s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,80 (dd, $J=15,3, 7,2$ Гц, 1H), 4,65 (dd, $J=15,2, 2,7$ Гц, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,07 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 3H).

(S)-2-(4-(4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 33)



Соединение 33



Стадия I

В раствор 2,4-дихлорпиримидина (1,0 г, 6,8 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли (4-хлор-2-фторфенил)метанол (1,2 г, 7,48 ммоль), КОН (419 мг, 7,48 ммоль) и 18-краун-6 (90 мг, 0,34 ммоль) и

перемешивали полученный раствор при к.т. в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=0%~28%) с получением 2-хлор-4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидина (3,6 г, 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 272,8; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,01 мин.

Стадия 2

В смесь трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (3,17 г, 10,25 ммоль) в диоксане (100 мл) и H₂O (20 мл) добавляли 2-хлор-4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин (2,8 г, 10,25 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (500 мг, 1,03 ммоль) и K₂CO₃ (4,24 г, 30,76 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 90°C в течение ночи. Упаривали смесь досуха, экстрагировали EtOAc/H₂O, упаривали органический слой и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=50/1) с получением неочищенного продукта, затем очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-4-(4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (364 мг, выход 8,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 420,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,31 мин.

Стадия 3

В смесь трет-бутил-4-(4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (200 мг, 0,476 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Упаривали смесь досуха с получением 4-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидина (270 мг, выход 100%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 320,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,74 мин.

Стадия 4

В смесь (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (140 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 4-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин (180 мг, 0,41 ммоль) и DIPEA (215 мг, 1,66 ммоль) и NaI (10 мг). Нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 2 часов. Упаривали смесь досуха, экстрагировали остаток EtOAc/H₂O после удаления растворителя с получением (S)-трет-бутил-2-(4-(4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-

бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (86 мг, выход 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 620,0$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,28 мин.

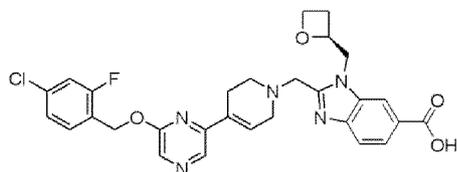
Стадия 5

В смесь (S)-трет-бутил-2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (86 мг, 0,134 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа. Упаривали смесь досуха. Растворяли остаток в ДМФА и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (28 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 564,0$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,48 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51-8,49 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,26-8,25 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,83-7,80 (dd, J₁=8,4 Гц, J₂=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,56 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,50-7,47 (dd, J₁=10,0 Гц, J₂=2,0 Гц, 1H), 7,33-7,30 (dd, J₁=8,4 Гц, J₂=2,0 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,82-6,80 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,08-5,05 (dd, J₁=7,2 Гц, J₂=2,4 Гц, 1H), 4,83-4,77 (dd, J₁=15,2 Гц, J₂=7,2 Гц, 1H), 4,67-4,62 (dd, J₁=15,2 Гц, J₂=2,8 Гц, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,11-4,07 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,95-3,91 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,76-2,72 (d, J=7,6 Гц, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиразин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 34)



Соединение 34

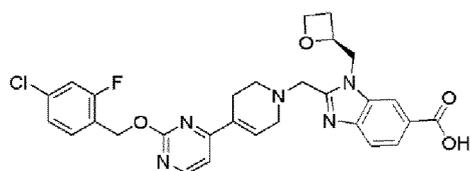
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 564,0$; время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,51 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21

(s, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,50 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 6,86-6,85 (ушир.s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,06 (dd, J=14,2, 7,0 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,47 (dd, J=13,7, 7,5 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,93 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,56-2,55 (ушир.s, 2H), 2,45-2,30 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 35)



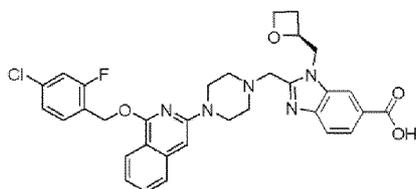
Соединение 35

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 564,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,46 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,46 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,15-8,14 (ушир.s, 1H), 8,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=4,4, 8 Гц, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,89 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,92-6,91 (ушир.s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,64 (dd, J=8,8, 8 Гц, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,35-4,13 (m, 2H), 3,46-3,19 (m, 2H), 3,01-2,84 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H).

(S)-2-((4-(1-((4-хлор-2-фторбензил)окси)изохинолин-3-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 36)



Соединение 36

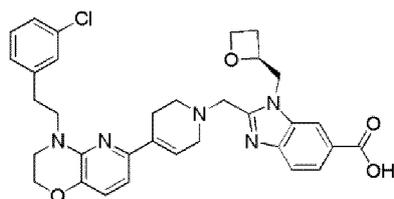
Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 616,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,69 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,62-7,57

(m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,32 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,17-5,08 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,49 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,47-2,40 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-(3-хлорфенэтил)-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 37)



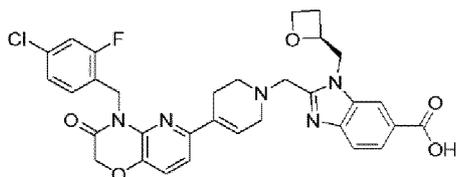
Соединение 37

Получали аналогично соединению 26.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 600,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,55 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,31-8,30 (ушир. s, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,28-7,27 (ушир. s, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,53-6,52 (ушир. s, 1H), 5,27 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,87 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,74 (dd, J=15,4, 2,6 Гц, 1H), 4,63 (dd, J=13,9, 7,8 Гц, 3H), 4,48 (dt, J=9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,19 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 4,07 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,95 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,88 (d, J=5,5 Гц, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,67-2,66 (ушир. s, 2H), 2,56-2,49 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)-3-оксо-3,4-дигидро-2h-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 38)



Соединение 38

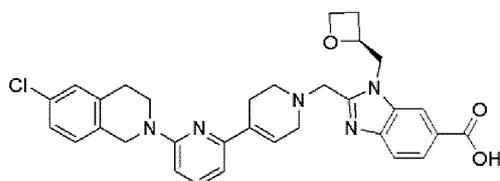
Получали аналогично соединению 26.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 618,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,44

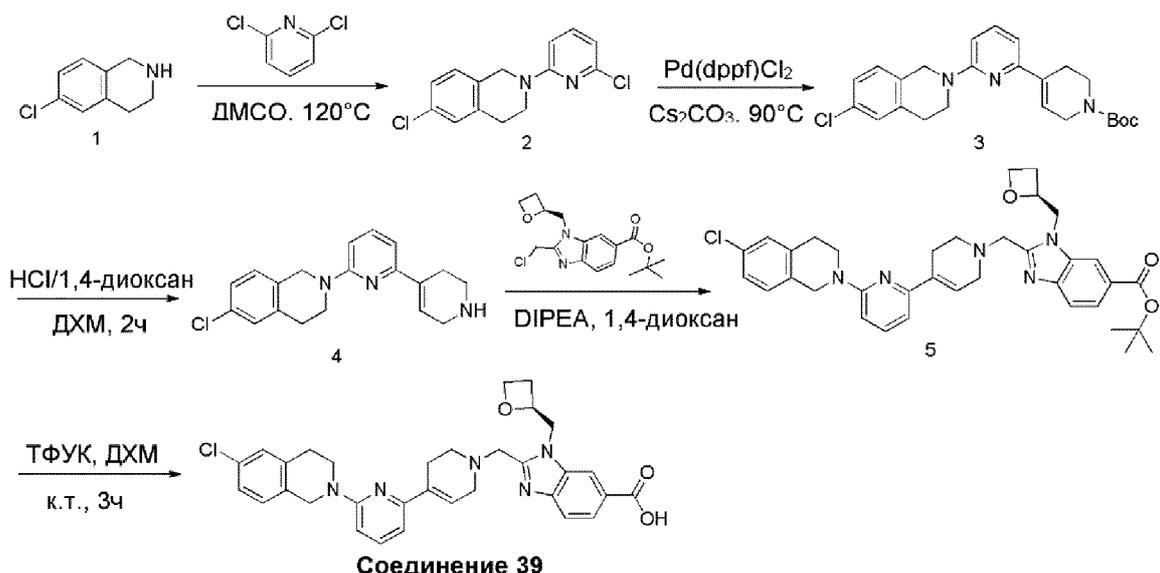
МИН.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4$, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47–7,35 (m, 2H), 7,30–7,12 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,08–4,98 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,77 (dd, $J=15,4$, 7,3 Гц, 1H), 4,62 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,45 (dd, $J=13,7$, 7,7 Гц, 1H), 4,35 (dt, $J=9,0$, 6,0 Гц, 1H), 4,04 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,16 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,70 (dd, $J=13,3$, 8,5 Гц, 2H), 2,64–2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

(S)-2-((6-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 39)



Соединение 39



Соединение 39

Стадия 1

В раствор 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (500 мг, 30 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (30 мл) добавляли 2,6-дихлорпиридин (480 мг, 33 ммоль), перемешивали смесь при 120°C в течение 8 часов. Охлаждали реакционную смесь до к.т. и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, очищали неочищенный продукт путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1) с получением 6-хлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (620 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279$; время

удерживания (0,01% ТФУК) = 2,23 мин.

Стадия 2

В раствор 6-хлор-2-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (310 мг, 1,11 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (413 мг, 1,11 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (79 мг, 0,111 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,08 г, 3,33 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере азота при 90°C в течение 8 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл ×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл×3), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Его очищали путем фильтрования с использованием ПЭ с получением трет-бутил-6-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (157 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+N]⁺ = 426; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,58 мин.

Стадия 3

В раствор трет-бутил-6-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (157 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (16 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (2 мл), перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл ×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл×3), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1) с получением 6-хлор-2-(1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (65 мг, выход 54%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 326; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,46 мин.

Стадия 4

В раствор 6-хлор-2-(1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (65 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (66 мг, 0,2 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 1 моль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл×3), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта,

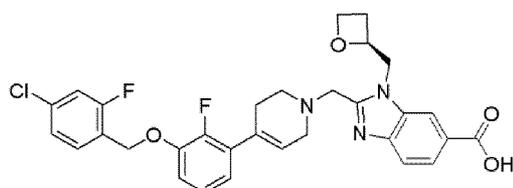
который очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:РА=3:1) с получением трет-бутил-(R)-2-((6-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (45 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 626$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,13 мин.

Стадия 5

В раствор трет-бутил-(S)-2-((6-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (45 мг, 0,072 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУК (2 мл, 26,93 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((6-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (5,4 мг, выход 13%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 570,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,59 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,35-8,34 (ушир. s, 1H), 8,00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (t, J=6,9 Гц, 3H), 6,81 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,67-6,66 (ушир. s, 1H), 5,26-5,25 (m, 1H), 4,89-4,88 (ушир. s, 1H), 4,74 (d, J=17,9 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,64 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,21 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,09 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,88 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,78-2,77 (ушир. s, 1H), 2,71-2,70 (ушир. s, 2H), 2,53-2,52 (ушир. s, 1H).

(S)-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-фторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 40)



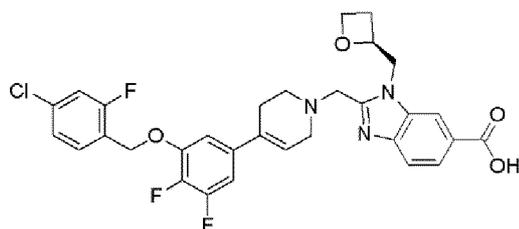
Соединение 40

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 580,1$; время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,41 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,68-7,55 (m, 2H), 7,51 (dd, $J=10,0$, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,17 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,91 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 5,94-5,93 (ушир.s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,07 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,78 (dd, $J=14,9$, 7,2 Гц, 1H), 4,65 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=14,0$, 7,4 Гц, 1H), 4,36 (dd, $J=14,7$, 5,8 Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 3H), 2,46-2,38 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-4,5-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 41)



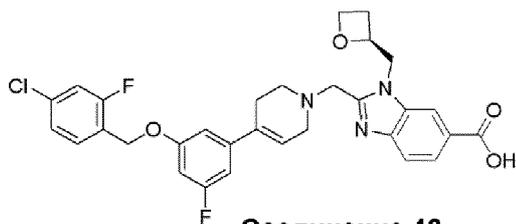
Соединение 41

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 598,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,64 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4$, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=14,9$, 8,2 Гц, 2H), 7,53 (dd, $J=10,0$, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (dd, $J=8,2$, 1,7 Гц, 1H), 7,19 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J=11,8$, 6,7 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,11-5,00 (m, 1H), 4,79 (dd, $J=15,2$, 7,2 Гц, 1H), 4,64 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=13,6$, 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt, $J=9,0$, 6,0 Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,79-2,58 (m, 3H), 2,47-2,31 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-5-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 42)



Соединение 42

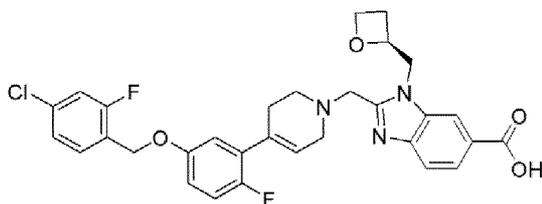
Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 580,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,41

МИН.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,29–7,24 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,28–5,21 (m, 1H), 5,13–5,12 (ушир. s, 2H), 4,88 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,73 (dd, $J=15,3, 2,5$ Гц, 1H), 4,64 (dd, $J=13,9, 7,8$ Гц, 1H), 4,47 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,16 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,22 (dd, $J=31,9, 14,1$ Гц, 2H), 2,90–2,81 (m, 2H), 2,81–2,72 (m, 1H), 2,46–2,60 (m, 3H).

(S)-2-((4-(5-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 43)



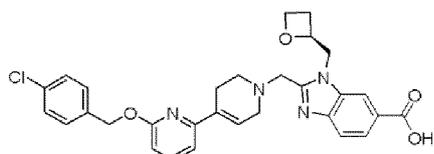
Соединение 43

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 580,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,61 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26–8,25 (ушир. s, 1H), 7,82 (dd, $J=1,6, 6,8$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=8, 8,4$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J=2, 8$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J=1,6, 6,4$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J=9,2, 1,6$ Гц, 1H), 6,97–6,91 (m, 2H), 5,99–5,98 (ушир. s, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,08 (dd, $J=2, 4,8$ Гц, 1H), 4,82 (dd, $J=7,2, 8$ Гц, 1H), 4,67 (dd, $J=2,4, 12,8$ Гц, 1H), 4,48 (dd, $J=5,6, 8$ Гц, 1H), 4,38–4,35 (m, 1H), 4,07 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,19 (dd, $J=2, 3,6$ Гц, 2H), 2,75–2,723 (m, 2H), 2,69–2,65 (m, 1H), 2,44–2,38 (m, 3H).

(S)-2-((6-((4-хлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 44)



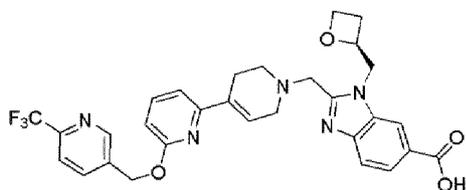
Соединение 44

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 545,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,55 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28-8,25 (ушир. s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,47 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,07 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,80 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,65 (dd, $J=15,2, 2,5$ Гц, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,07 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 45)



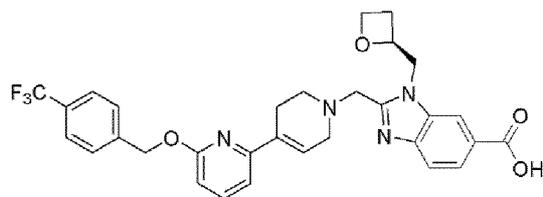
Соединение 45

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 580,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,48 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,92-7,89 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,83-7,80 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,10-7,08 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,79-6,77 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,07-5,04 (q, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,66-4,62 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,08-4,05 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,93-3,89 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,28-3,21 (t, $J=18,4$ Гц, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-(4-(трифторметил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 46)



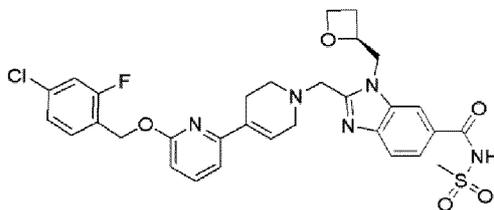
Соединение 46

Получали аналогично соединению 19.

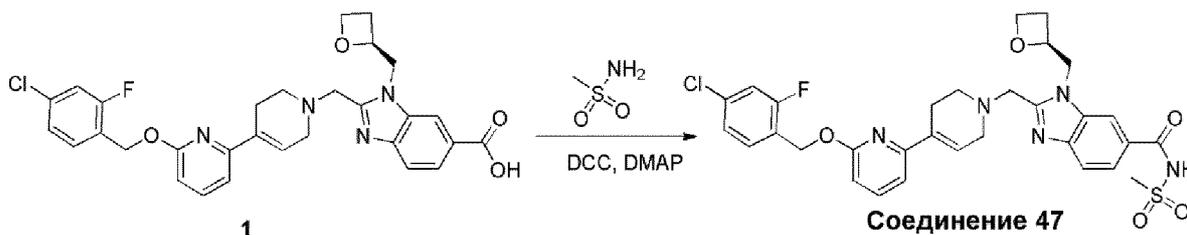
ЖХМС: $[M+H]^+ = 579,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,60 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28-8,24 (ушир. s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,69 (dt, $J=14,1, 8,2$ Гц, 6H), 7,08 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,75-6,70 (ушир. s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,80 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,07 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 3H).

(S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-N-(метилсульфонил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (соединение 47)



Соединение 47

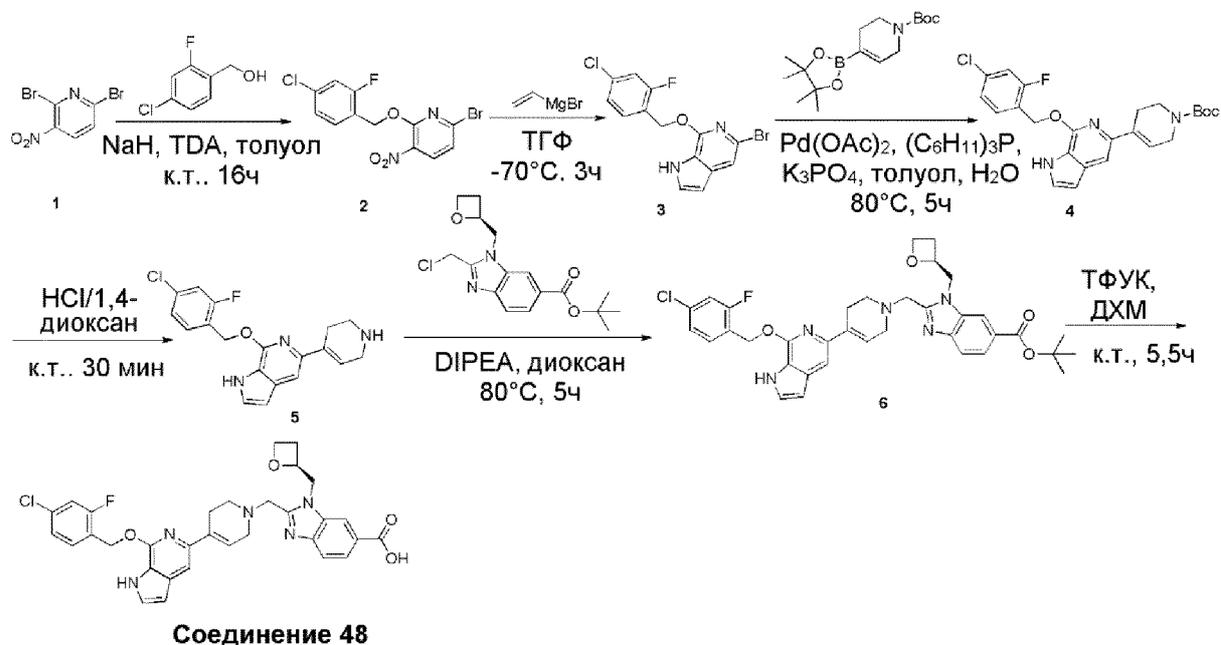


В раствор *(S)*-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (80 мг, 0,142 ммоль), DMAP (52 мг, 0,426 ммоль) и метансульфонамида (41 мг, 0,426 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли DCC (88 мг, 0,426 ммоль) в ДХМ (3 мл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 8 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (25

мл×3), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ (NH₄HCO₃) с получением (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-N-(метилсульфонил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамида (27,3 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 640,0, время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,61 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,06-12,05 (ушир. s, 1H), 8,25-8,24 (ушир. s, 1H), 7,83 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,56 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,74 (t, J=6,0 Гц, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,18-5,04 (m, 1H), 4,79 (dd, J=15,1, 7,4 Гц, 1H), 4,63 (dd, J=15,1, 3,0 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=13,7, 7,6 Гц, 1H), 4,39 (dt, J=9,0, 6,0 Гц, 1H), 4,13 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,28 (d, J=9,7 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,79-2,78 (ушир. s, 2H), 2,69 (dd, J=12,6, 4,8 Гц, 1H), 2,54-2,53 (ушир. s, 2H), 2,44-2,38 (m, 1H).

(S)-2-((4-(7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1h-пирроло[2,3-c]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 48)



Стадия 1

В раствор (4-хлор-2-фторфенил)метанола (1,2 г, 7,47 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли NaH (350 мг, 8,75 ммоль) при 0°C. Затем в полученную выше смесь добавляли раствор 2,6-дибром-3-нитропиридина (2,0 г, 7,09 ммоль) в толуоле (15 мл), а после него TDA (200 мг, 0,7 ммоль) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до КТ. Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 16 часов, гасили реакцию водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл×2). Промывали органическую фазу нас. NH₄Cl. Выпаривали растворитель с получением остатка, который очищали путем хроматографии (ПЭ:ЭА=10:1) с получением целевого продукта (1,6 г, выход 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+Na]⁺ = 382,9; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,02 мин.

Стадия 2

В раствор 6-бром-2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3-нитропиридина (1,0 г, 2,77 ммоль) в ТГФ добавляли бромид винилмагния (1н. в ТГФ, 8,5 мл, 8,30 ммоль) при -70°C. Перемешивали реакционную смесь при -70°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водн. NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл×3). Промывали объединенные

органические фазы нас. NH_4Cl . Сушили органическую фазу Na_2SO_4 , упаривали и очищали остаток путем флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА=10:1) с получением целевого продукта (300 мг, выход 31%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354,6$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,17 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь 5-бром-7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1*h*-пирроло[2,3-с]пиридина (100 мг, 0,32 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (120 мг, 0,39 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 мг, 0,06 ммоль), K_3PO_4 (220 мг, 1,04 ммоль), трициклогексилфосфина (9 мг, 0,03 ммоль), толуола (3 мл) и воды (0,3 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до КТ, фильтровали и упаривали фильтрат. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии (ПЭ:ЭА=10:1) с получением ожидаемого продукта (50 мг, выход 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457,7$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,25 мин.

Стадия 4

Перемешивали раствор *трет*-бутил-4-(7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1*h*-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль) в смеси HCl /диоксан (4*n.*, 5 мл) при КТ в течение 30 минут. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Выпаривали растворитель с получением ожидаемого продукта (40 мг, выход 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357,7$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,52 мин.

Стадия 5

Перемешивали раствор 7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1*h*-пирроло[2,3-с]пиридина (40 мг, 0,11 ммоль), *трет*-бутил-(*S*)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата (40 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (150 мг, 1,16 ммоль) в диоксане (5 мл) при 80°C в течение 5 часов. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=1:1) с получением ожидаемого продукта (10 мг, выход 13%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 657,8$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,92 мин.

Стадия 6

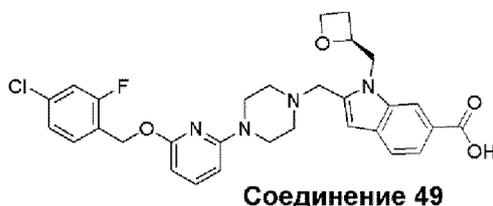
В раствор *трет*-бутил-(*S*)-2-((4-(7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1*h*-пирроло[2,3-с]пиридин-5-ил)-3,6-

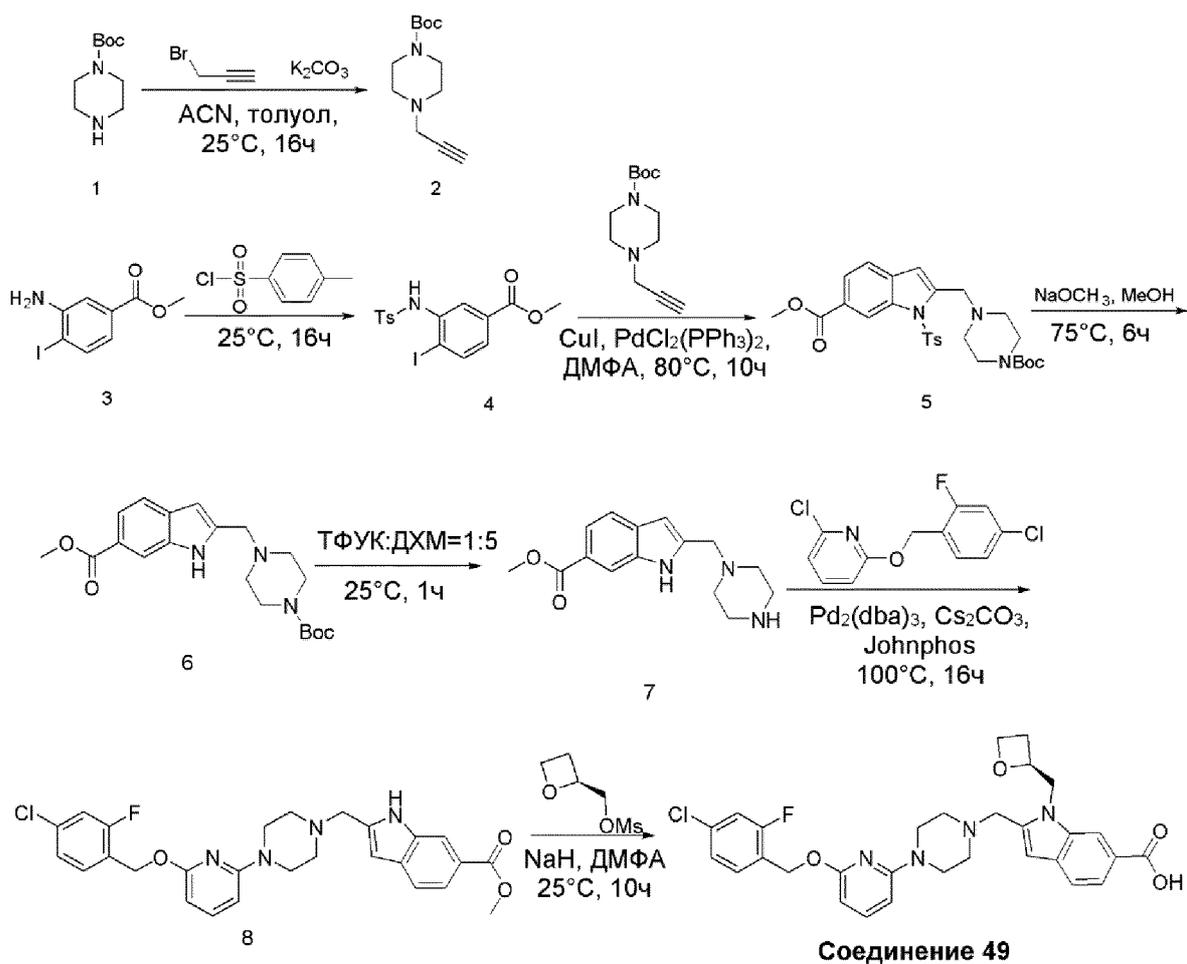
дигидропиридин-1(2H)-ил метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 5,5 часа. Упаривали ДХМ и избыток ТФУК и получали бледно-желтый раствор в ДМФА. Очищали раствор в ДМФА путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта (1,3 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 602,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,48 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,78-11,71 (ушир. s, 1H), 8,27-8,21 (ушир. s, 1H), 7,82 (dd, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,39 (t, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,47-6,41 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,12-5,04 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,66 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,07 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,25-3,21 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 1H).

(S)-2-(4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-индол-6-карбоновая кислота (соединение 49)





Стадия 1

В раствор *tert*-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (5,0 г, 26,8 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (30 мл) добавляли K_2CO_3 (7,42 г, 53,6 ммоль, 2,0 экв.), охлаждали смесь до 0°C, затем в перемешиваемую реакционную смесь по каплям добавляли 3-бромпроп-1-ин (3,2 мл, 37,52 ммоль, 1,4 экв.) в толуоле (0,8 мл) в течение 10 минут при 0°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Фильтровали смесь и упаривали фильтрат, очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с градиентом от 0% этилацетата до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением *tert*-бутил-4-(проп-2-инил)пиперазин-1-карбоксилата (1,9 г, 8,5 ммоль, выход 32%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+N]^+ = 225,1$; время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,43 мин.

Стадия 2

В раствор метил-3-амино-4-йодбензоата (2,0 г, 7,2 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (2,1 г, 10,8 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Затем подкисляли реакционную смесь водн. HCl (2н., 30 мл),

экстрагировали этилацетатом (100 мл×3) и промывали соевым раствором (200 мл). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с градиентом от 0% этилацетата до 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением метил-4-йод-3-(4-метилфенилсульфонамидо)бензоата (1,64 г, 3,8 ммоль, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 453,5; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,94 мин.

Стадия 3

В раствор метил-4-йод-3-(4-метилфенилсульфонамидо)бензоата (1,0 г, 2,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(проп-2-инил)пиперазин-1-карбоксилат (0,78 г, 3,5 ммоль), триэтиламин (1,0 мл, 6,9 ммоль), CuI (35 мг, 0,2 ммоль, 0,08 экв.) и PdCl₂(PPh₃)₂ (81 мг, 0,1 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 10 часов. Охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с градиентом от 0% метанола до 50% метанола в дихлорметане) с получением метил-2-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-тозил-1h-индол-6-карбоксилата (0,89 г, 1,69 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 527,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,69 мин.

Стадия 4

В раствор метил-2-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-тозил-1h-индол-6-карбоксилата (890 мг, 1,7 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли метоксид натрия (666 мг, 12,2 ммоль), перемешивали смесь и кипятили с обратным холодильником при 75°C в течение 6 часов. Охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением метил-2-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1h-индол-6-карбоксилата (500 мг, выход 65%) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 373,8; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,46

мин.

Стадия 5

Перемешивали раствор метил-2-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-1h-индол-6-карбоксилата (500 мг, 1,34 ммоль) в ТФУК (1 мл) и ДХМ (5 мл) при 25°C в течение 1 часа. Разбавляли смесь насыщенным водн. NaHCO₃, доводя pH до 7, и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением метил-2-(пиперазин-1-илметил)-1h-индол-6-карбоксилата (0,31 г, выход 70%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 273,9; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,06 мин.

Стадия 6

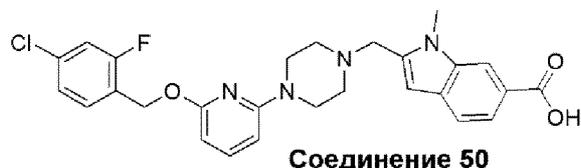
В раствор метил-2-(пиперазин-1-илметил)-1h-индол-6-карбоксилата (310 мг, 1,13 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 2-хлор-6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин (370 мг, 2,26 ммоль), JohnPhos (70 мг, 0,23 ммоль), Pd₂(dba)₃ (110 мг, 0,11 ммоль) и Cs₂CO₃ (590 мг, 1,81 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Охлаждали реакцию смесь до КТ, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с градиентом от 0% этилацетата в 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением метил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1h-индол-6-карбоксилата (54 мг, выход 9,4%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 509,2; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 2,35 мин.

Стадия 7

Охлаждали раствор метил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1h-индол-6-карбоксилата (54 мг, 0,11 ммоль) в ДМФА (5 мл) до 0°C, затем добавляли NaN (5,2 мг, 0,22 ммоль), перемешивали реакцию смесь при 25°C в течение 1 часа. Затем в перемешиваемую реакцию смесь добавляли (S)-оксетан-2-илметил-метансульфонат (44 мг, 0,35 ммоль). Оставляли смесь нагреваться до 55°C и перемешивали в течение 10 часов. Затем очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ, а после этого путем СФХ с получением (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-

ил) метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-индол-6-карбоновой кислоты (2,3 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+$ = 565,0; время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,71 мин. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,14-8,05 (ушир. *s*, 1H), 7,63 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,53-7,42 (m, 4H), 7,29 (dd, $J=8,3, 1,8$ Гц, 1H), 6,44 (*s*, 1H), 6,32 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,08 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,30 (*s*, 2H), 5,09-5,00 (m, 1H), 4,68 (dd, $J=15,2, 6,9$ Гц, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,83 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,65 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,46-3,43 (m, 4H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 5H).

2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-метил-1*h*-индол-6-карбоновая кислота (соединение 50)

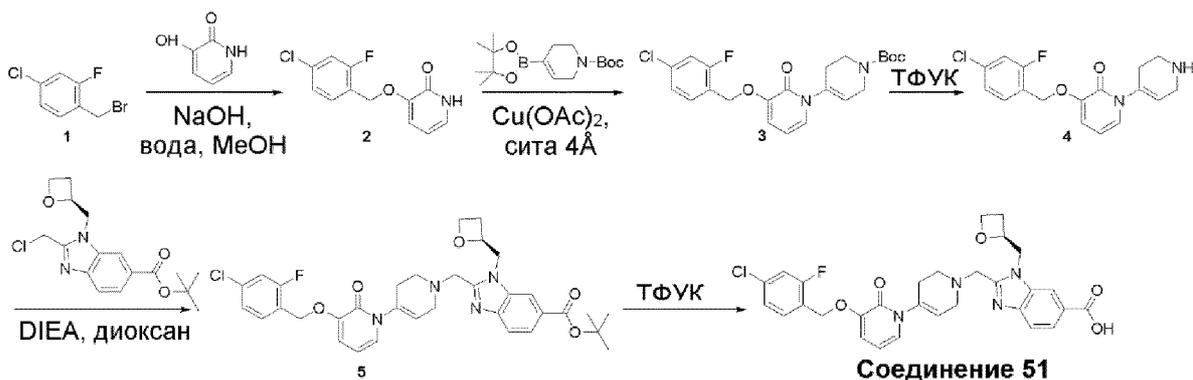


Получали аналогично соединению 49.

ЖХМС: $[M+H]^+$ = 509,0; время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,71 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,06-8,00 (ушир. *s*, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,42 (*s*, 1H), 6,32 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,08 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,30 (*s*, 2H), 3,84 (*s*, 3H), 3,70 (*s*, 2H), 3,46-3,41 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 4H).

(S)-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 51)



Стадия 1

В раствор 3-гидроксипиридин-2(1H)-она (433 мг, 3,9 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaOH (1н., 3,9 мл) при 0°C. В полученную смесь по каплям добавляли раствор 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензола (669 мг, 3,0 ммоль) в MeOH (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 6 часов. Добавляли ледяную воду (80 мл) для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (30 мл×3), промывали солевым раствором и сушили Na₂SO₄, и упаривали с получением неочищенного продукта (700 мг, выход 92%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: [M+N]⁺ = 253,8; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,47 мин.

Стадия 2

В раствор 3-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2(1H)-она (800 мг, 3,16 ммоль) в ДМФА (10 мл) и ДХМ (10 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,95 г, 6,32 ммоль), Cu(OAc)₂ (862 мг, 4,74 ммоль), ТЭА (957 мг, 9,48 ммоль) и сита 4Å. Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 36 часов. Добавляли 50 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА, промывали солевым раствором и сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА=2:1) с получением *трет*-бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (275 мг, выход 20%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+N]⁺ = 435,1; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,68 мин.

Стадия 3

В раствор *трет*-бутил-4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (60 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (2 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов. После выпаривания растворителя растворяли неочищенный остаток в диоксане (4 мл), затем добавляли (S)-*трет*-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (50 мг, 0,15 ммоль) и DIEA (90 мг, 0,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 6 часов. Добавляли ледяную воду (60 мл) для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (30 мл×3), промывали солевым раствором и сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА=1:1) с получением

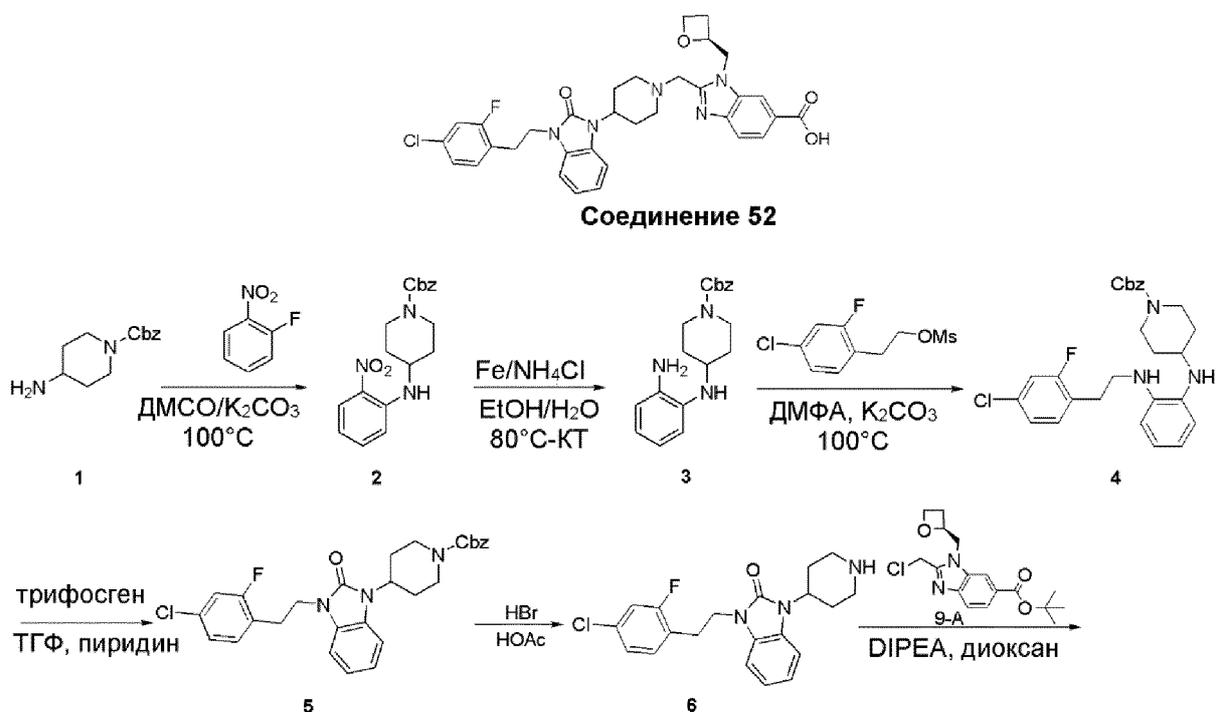
(S)-*трет*-бутил-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества.

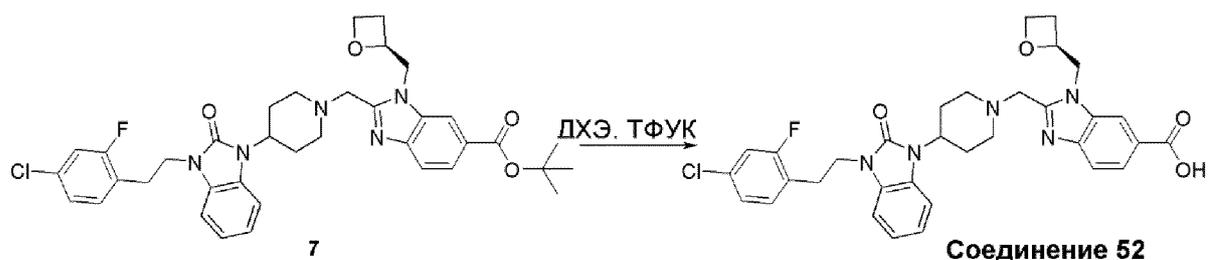
ЖХМС: $[M+H]^+ = 635,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,77 мин.

Стадия 4

В раствор (S)-*трет*-бутил-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (2 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 6 часов. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (3,2 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 578,6$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,48 мин.

(S)-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*h*-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*h*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 52)





Стадия 1

В смесь 1-фтор-2-нитробензола (1,76 г, 12,5 ммоль) в ДМСО (15 мл) добавляли бензил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (2 г, 8,5 ммоль) и K_2CO_3 (1,32 г, 9,6 ммоль). Нагревали реакционную смесь до $100^\circ C$ в течение ночи. Выливали смесь в ледяную воду, экстрагировали $EtOAc$ (50 мл×3), объединяли органические слои, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , после удаления растворителя очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии с получением бензил-4-(2-нитрофениламино)-пиперидин-1-карбоксилата (3 г, выход 98%) в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 2

В смесь бензил-4-(2-нитрофениламино)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2 ммоль, 1,0 экв.) в $EtOH$ (20 мл) и H_2O (10 мл) добавляли Fe (1,12 г, 20 ммоль, 10 экв.) и NH_4Cl (1,07 г, 20 ммоль). Нагревали реакционную смесь до $80^\circ C$ в течение 15 минут, затем охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Разбавляли смесь $EtOAc$ (50 мл), фильтровали через целит, экстрагировали $EtOAc$ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением бензил-4-(2-аминофениламино)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, выход 100%) в виде темно-коричневого маслянистого вещества.

Стадия 3

В смесь бензил-4-(2-аминофениламино)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,15 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 4-хлор-2-фторфенэтилметансульфонат (0,82 г, 3,23 ммоль), K_2CO_3 (1,19 г, 8,6 ммоль) и NaI (30 мг, 0,2 ммоль). Нагревали реакционную смесь до $100^\circ C$ в течение ночи. Охлаждали смесь и обрабатывали водой (20 мл), экстрагировали $EtOAc$ (30 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , после удаления растворителя очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=20:1) с получением бензил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенэтиламино)-фениламино)пиперидин-1-

карбоксилата (0,2 г, выход 20%) в виде темно-коричневого маслянистого вещества.

Стадия 4

В смесь бензил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенэтиламино)фениламино)пиперидин-1-карбоксилата (0,2 г, 0,42 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли пиридин (0,33 г, 4,15 ммоль) и трифосген (0,12 г, 0,415 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 50°C в течение ночи. Охлаждали смесь и обрабатывали водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, после удаления растворителя очищали остаток путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=20:1) с получением бензил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,1 г, выход 48%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 508,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,13 мин.

Стадия 5

В смесь бензил-4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,4 ммоль) в HOAc (1 мл) добавляли HBr/HOAc (40%, 3 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 часа. Разбавляли смесь H₂O и доводили до pH=7 насыщенным водн. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, после удаления растворителя получали 1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3-(пиперидин-4-ил)-1h-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (140 мг, выход 95%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 373,5; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,25 мин.

Стадия 6

В смесь (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (105 мг, 0,312 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3-(пиперидин-4-ил)-1h-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (140 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (161 мг, 1,25 ммоль) и NaI (10 мг, 0,1 экв.). Нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 2 часов. Гасили реакцию H₂O, экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, после удаления растворителя очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-

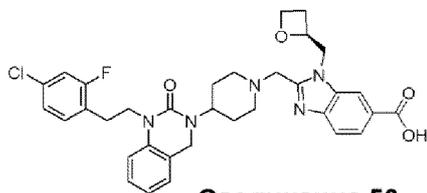
илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (45 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 674,1$; чистота=100% (254 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,21 мин.

Стадия 7

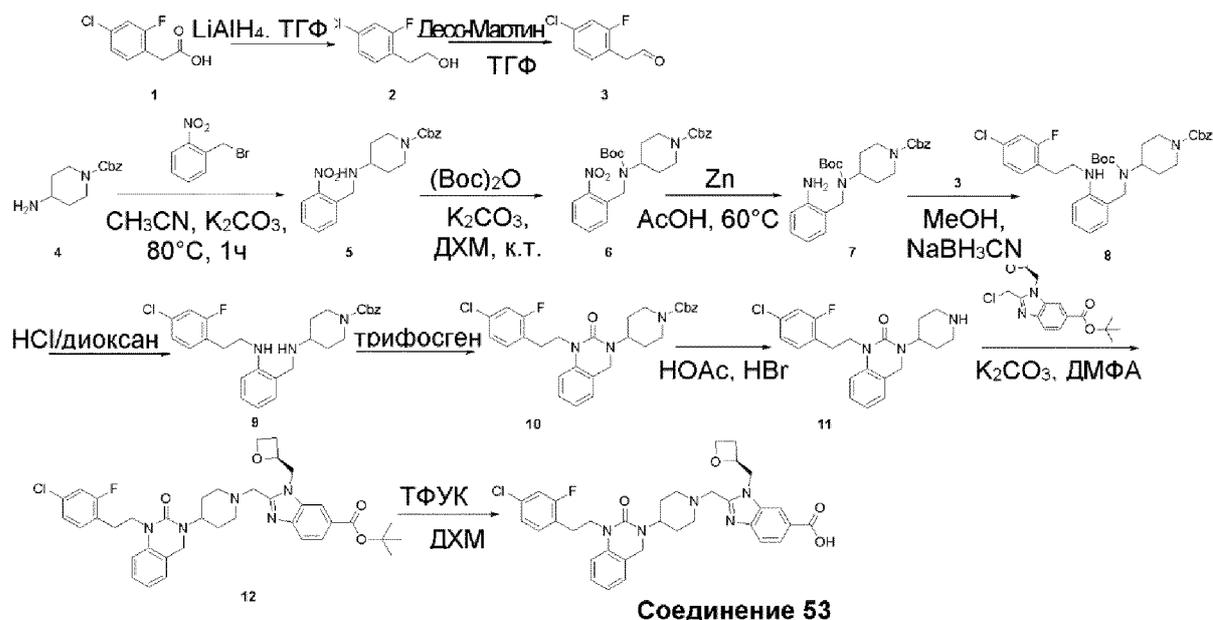
В смесь (S)-трет-бутил-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (45 мг, 66,7 ммоль) в ДХЭ (8 мл) добавляли ТФУК (1 мл, избыток). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 часа. Упаривали смесь досуха. Растворяли остаток в ДМФА и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1h-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (22,4 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 618,0$; время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,54 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,28 (s, 1H), 7,81-7,78 (dd, J1=8,4 Гц, J2=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,27 (dd, J1=10,0 Гц, J2=2,0 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,15-7,12 (dd, J1=8,4 Гц, J2=2,0 Гц, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,05-4,01 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,84-3,80 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,03-2,89 (m, 5H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 5H), 1,64-1,58 (m, 2H).

(S)-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 53)



Соединение 53



Стадия 1

В раствор 2-(4-хлор-2-фторфенил)уксусной кислоты (500 мг, 2,65 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли LiAlH_4 (152 мг, 4 ммоль) при 0°C . Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Гасили реакцию водой при 0°C , экстрагировали смесь ЭА (50 мл×3), концентрировали с получением неочищенного продукта (400 мг, выход 86,5%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[\text{M}-18+\text{H}]^+ = 157,0$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,47 мин.

Стадия 2

В раствор 2-(4-хлор-2-фторфенил)этанола (400 мг, 2,29 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (974 мг, 3 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 3 часов. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Фильтровали смесь и концентрировали с получением неочищенного продукта (250 мг, выход 63%) в виде желтого маслянистого вещества. Время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,19 мин.

Стадия 3

В раствор бензил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 5,12 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли 1-(бромметил)-2-нитробензол (1 г, 5,12 ммоль) и K_2CO_3 (1,93 г, 15,3 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 4 часов. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=10:1) с получением целевого продукта (1,5 г, выход 87%) в виде белого маслянистого вещества.

ЖХМС: $[M+N]^+ = 370,2$; чистота 96,5% (254 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,68 мин.

Стадия 4

В раствор бензил-4-(2-нитробензиламино)пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,06 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (1,75 г, 8,12 ммоль) и K_2CO_3 (1,66 г, 12,18 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 16 часов. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1:1) с получением целевого продукта (1,7 г, выход 89%) в виде белого маслянистого вещества.

ЖХМС: $[M-100+N]^+ = 370,1$; чистота 93% (254 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,88 мин.

Стадия 5

В раствор бензил-4-(*трет*-бутоксикарбонил(2-нитробензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 3,62 ммоль) в АсОН (16 мл) и H_2O (2 мл) добавляли Zn (460 мг, 7,24 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Фильтровали смесь и концентрировали, очищали на колонке с силикагелем, ПЭ:ЭА=2:1, с получением продукта (1,45 г, выход 91%) в виде белого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+N]^+ = 440,3$; чистота 98% (254 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,77 мин.

Стадия 6

В раствор бензил-4-((2-аминобензил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,57 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 2-(4-хлор-2-фторфенил)-ацетальдегид (638 мг, 3,7 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 часов. Затем добавляли NaN_3CN (91 мг, 1,4 ммоль). Продолжали перемешивать смесь в течение 3 часов. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Гасили реакцию водой, экстрагировали смесь ЭА (30 мл×3), промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением продукта (100 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+N]^+ = 596,2$; чистота 100% (254 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,62 мин.

Стадия 7

В 50 мл круглодонную колбу, содержащую бензил-4-(*трет*-бутоксикарбонил(2-(4-хлор-2-

фторфенэтиламино) бензил) амино) пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,33 ммоль), добавляли HCl/диоксан (4н., 5 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 часов. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта (150 мг, выход 90%). ЖХМС: $[M+H]^+ = 496,3$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,05 мин.

Стадия 8

В раствор бензил-4-(2-(4-хлор-2-фторфенэтиламино) бензиламино) пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли трифосген (177 мг, 0,60 ммоль) и ТЭА (2 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 часов. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта (140 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 522,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,23 мин.

Стадия 9

В раствор бензил-4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-3(4Н)-ил) пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли NBr (1 мл) и AcOH (3 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 3 часов. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта (90 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 388,1$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,47 мин.

Стадия 10

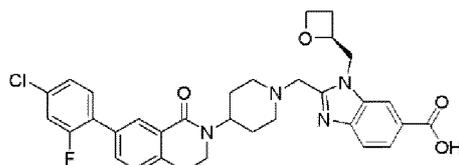
В раствор 1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-она (90 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (84 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (262 мг, 0,69 ммоль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 30 минут. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Концентрировали смесь с получением неочищенного вещества. Очищали неочищенное вещество путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (20 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 388,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,96 мин.

Стадия 11

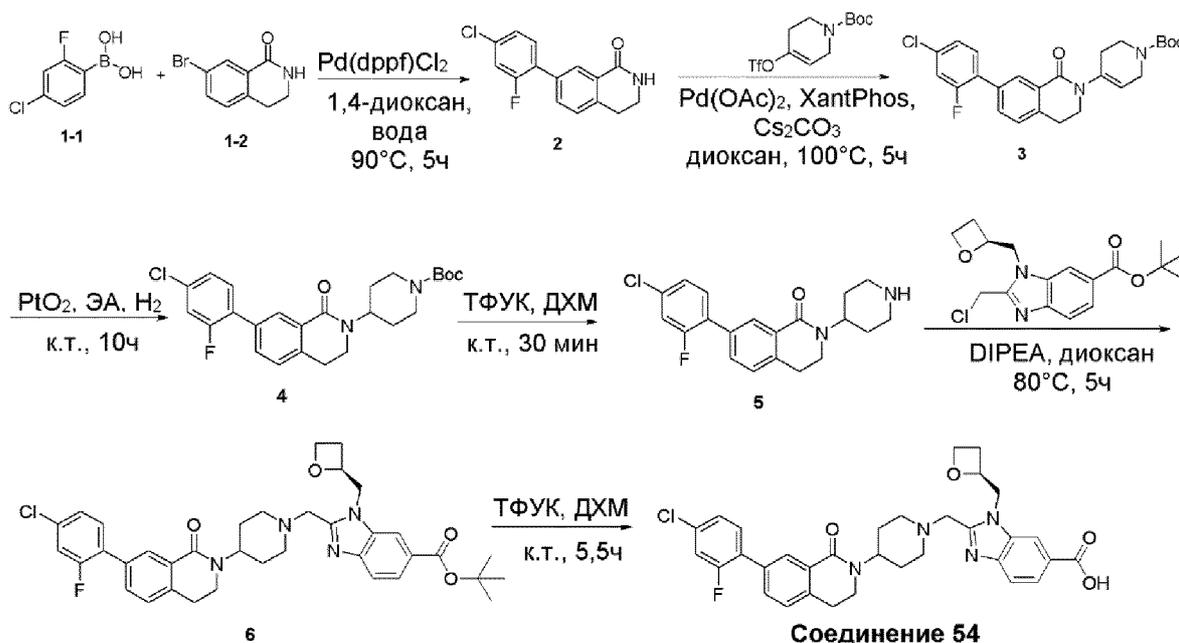
В раствор (S)-трет-бутил-2-((4-(1-(4-хлор-2-фторфенэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-3(4Н)-ил) пиперидин-1-ил) метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (20 мг,

0,03 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (0,3 мл). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 часов. Анализ ЖХМС указывал на хорошее прохождение взаимодействия. Концентрировали смесь с получением неочищенного вещества. Очищали неочищенное вещество путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (4,5 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 631,2$; чистота 95,9% (254 нм); время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,54 мин.

(S)-2-((4-(7-(4-хлор-2-фторфенил)-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение



Соединение 54



Стадия 1

В раствор 7-бром-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (436 мг, 2,50 ммоль) и (4-хлор-2-фторфенил)бороновой кислоты (678 мг, 3,00 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (183 мг, 0,25 ммоль), Cs₂CO₃ (1,83 г, 5,62 ммоль) и воду (3 мл) при КТ. Перемешивали реакцию смесь при 80°C в течение 5 часов. Затем охлаждали реакцию смесь до КТ, фильтровали и упаривали фильтрат. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии (ПЭ:ЭА=3:2) с получением целевого продукта (350 мг, выход 51%) в

виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 275,8$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,77 мин.

Стадия 2

В раствор 7-(4-хлор-2-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (100 мг, 0,36 ммоль) и *трет*-бутил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (180 мг, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (8 мг, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (150 мг, 0,46 ммоль) и XantPhos (25 мг, 0,04 ммоль) при КТ. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 часов и охлаждали до КТ. Фильтровали реакционную смесь и упаривали фильтрат. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии (ПЭ:ЭА=3:2) с получением ожидаемого продукта (50 мг, выход 31%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+Na]^+ = 478,6$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,19 мин.

Стадия 3

В раствор *трет*-бутил-4-(7-(4-хлор-2-фторфенил)-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (80 мг, 0,18 ммоль) в ЭА (5 мл) добавляли PtO₂ (5 мг, 0,02 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в атмосфере водорода в течение 10 часов. Фильтровали реакционную смесь и упаривали фильтрат. Очищали остаток путем хроматографии (ПЭ:ЭА=3:2) с получением ожидаемого продукта (50 мг, выход 10%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 458,1$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,06 мин.

Стадия 4

В раствор *трет*-бутил-4-(7-(4-хлор-2-фторфенил)-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1,0 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 30 минут. Анализ ЖХМС смеси указывал на завершение взаимодействия. Упаривали смесь с получением ожидаемого продукта (25 мг, выход 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества и использовали продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+H]^+ = 359,1$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,45 мин.

Стадия 5

В раствор 7-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(пиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (25 мг, 0,07 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли *трет*-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (25 мг, 0,07 ммоль) и DIPEA (150 мг, 1,16 ммоль) при КТ. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в

течение 5 часов. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта (10 мг, выход 22%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

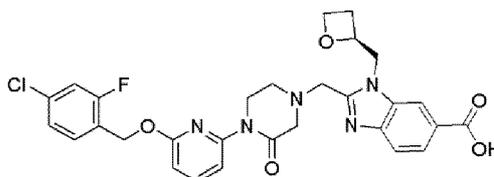
ЖХМС: $[M+H]^+ = 658,9$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,95 мин.

Стадия 6

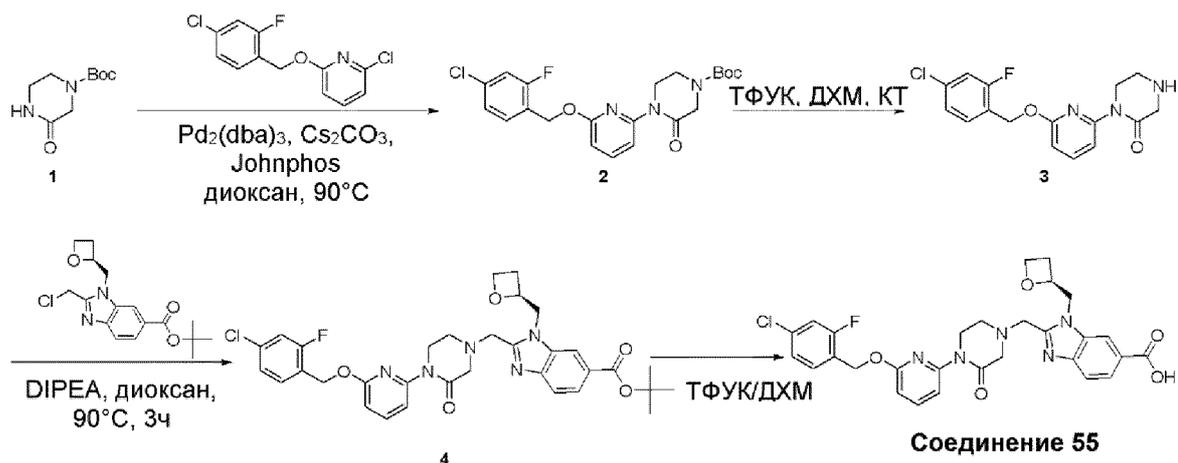
В раствор *трет*-бутил-(*S*)-2-((4-(7-(4-хлор-2-фторфенил)-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 5,5 часа. Концентрировали смесь и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта (5,7 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 603,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,52 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,26 (m, 2H).

(*S*)-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1h-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 55)



Соединение 55



Стадия 1

В раствор *трет*-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 1,01 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 2-хлор-6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин (182 мг, 0,67 ммоль), JohnPhos (40 мг, 0,13 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31 мг, 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (349 мг, 1,07 ммоль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 12 часов. Охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=4/1) с получением *трет*-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (70 мг, выход 16%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462,7$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 2,22 мин.

Стадия 2

В раствор *трет*-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл), перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Разбавляли смесь насыщенным водн. NaHCO_3 , доводя pH до 7, экстрагировали ДХМ (50 мл \times 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 1-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперазин-2-она (40 мг, 0,12 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335,7$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,40 мин.

Стадия 3

В раствор 1-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-

ил) пиперазин-2-она (40 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли (*S*)-*трет*-бутил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (40 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (46 мг, 0,36 ммоль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 3 часов. Охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=3/1) с получением (*S*)-*трет*-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (35 мг, 0,06 ммоль, выход 46,1%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 635,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,91 мин.

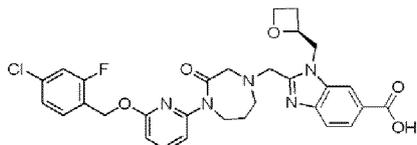
Стадия 4

В раствор (*S*)-*трет*-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (35 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 4 часов. Затем разбавляли смесь водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (11,9 мг, выход 37,2%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 580,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,43 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29-8,25 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,48 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,69 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,80 (dd, J=15,3, 7,3 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=15,2, 2,5 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,86 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,42 (d, J=16,5 Гц, 2H), 2,93 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H).

(*S*)-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-

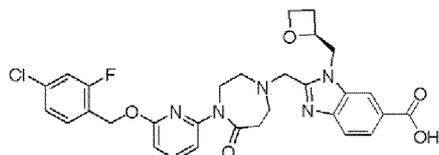
бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 56)**Соединение 56**

Получали аналогично соединению 55.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 594,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,47 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,74 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=10,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=13,6, 4,8$ Гц, 2H), 6,69 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,02 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,74 (dd, $J=15,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,44 (dd, $J=13,8, 7,4$ Гц, 1H), 4,35 (dd, $J=14,9, 6,0$ Гц, 1H), 4,15 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J=13,9$ Гц, 3H), 3,77 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,85 (s, 2H).

(S)-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 57)

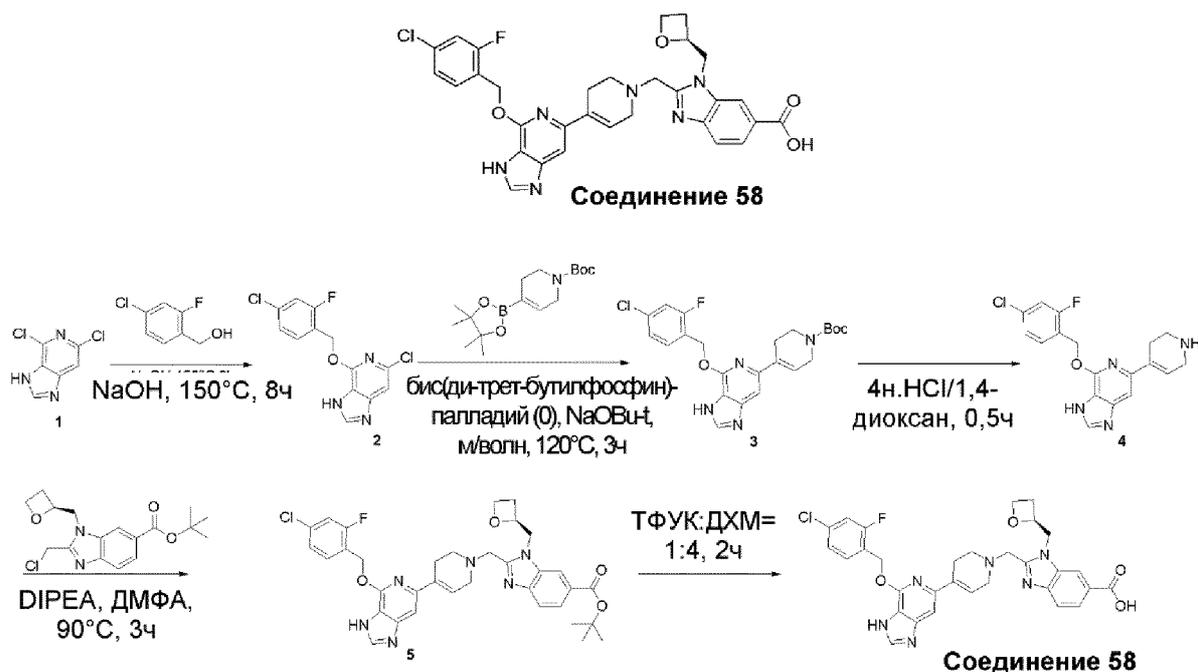
**Соединение 57**

Получали аналогично соединению 55.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 594,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,40 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29-8,25 (ушир. s, 1H), 7,80 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,72 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,38 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,32-5,23 (m, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,77 (dd, $J=15,3, 7,4$ Гц, 1H), 4,61 (dd, $J=15,2, 2,4$ Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 4,04 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 4H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 58)



Стадия 1

В смесь 4,6-дихлор-3*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридина (500 мг, 2,67 ммоль) и NaOH (642 мг, 8,02 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли (4-хлор-2-фторфенил)метанол (1,3 г, 16,04 ммоль) и перемешивали смесь при 150°C в течение 8 часов. Разбавляли смесь водой и добавляли ТФУК, доводя pH до 7, экстрагировали ДХМ (20 мл×3). Промывали объединенные органические слои (10 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=1:5) с получением целевого продукта (400 мг, выход 40%).

ЖХМС: [M+H]⁺ = 312,0, 314,0, время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,58 мин.

Стадия 2

Перемешивали смесь 6-хлор-4-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридина (200 мг, 0,64 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (238 мг, 0,72 ммоль), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладия(0) (33 мг, 0,064 ммоль) и *t*-BuONa (185 мг, 1,92 ммоль) в ДМФА (4 мл) и H₂O (1 мл) при 120°C в течение 3 часов при микроволновом облучении. Концентрировали смесь с получением остатка, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (60 мг, выход 20%). ЖХМС: [M+H]⁺ = 459,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,90 мин.

Стадия 3

Перемешивали раствор трет-бутил-4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)окси)-3*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (60 мг, 0,13 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4н., 1 мл) при 25°C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь с получением остатка (45 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 358,9$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,28 мин.

Стадия 4

В раствор 4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)окси)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3*H*-имидазо[4,5-с]пиридина (45 мг, 0,125 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли трет-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (40 мг, 0,119 ммоль, 0,950 экв.) и DIPEA (161 мг, 1,25 ммоль, 10 экв.). Очищали реакционную смесь путем ТСХ (ПЭ:ЭА=1:1, $R_f=0,25$) с получением целевого продукта (40 мг, 0,06 ммоль, выход 40%). ЖХМС: $[M+H]^+ = 659,7$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,77 мин.

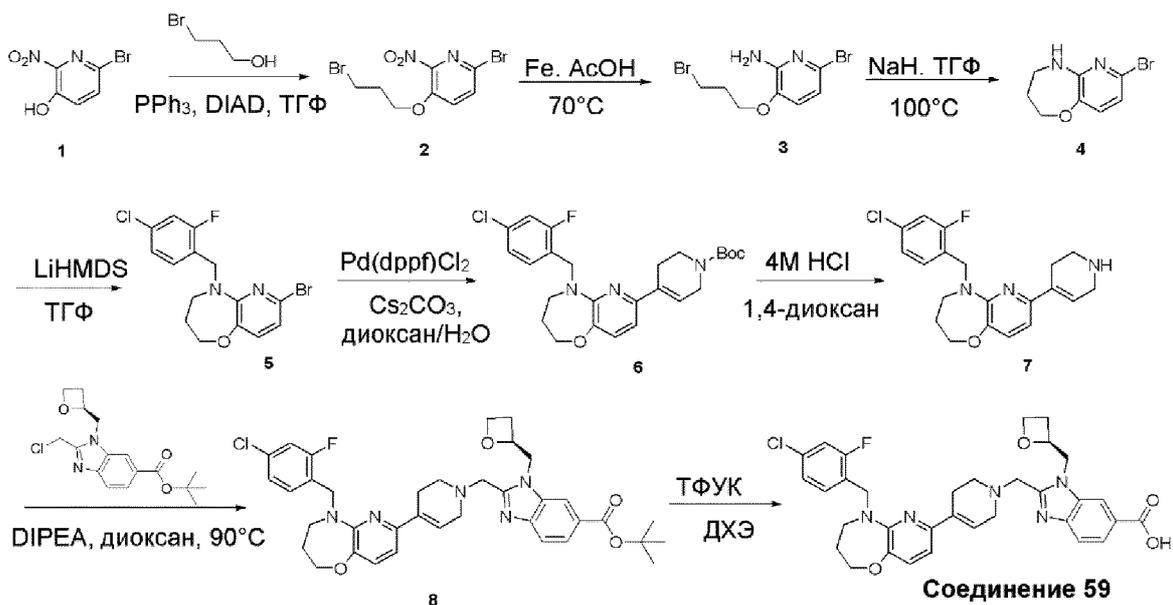
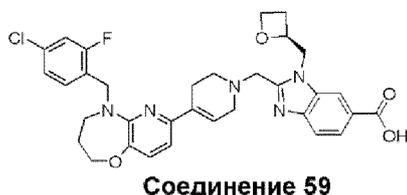
Стадия 5

Перемешивали раствор трет-бутил-(S)-2-(4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)окси)-3*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (40 мг, 0,06 ммоль) в ТФУК (1 мл) и ДХМ (4 мл) при 20°C в течение 2 часов. Нейтрализовали смесь до pH=7 при помощи водн. раствора аммиака (0,1 мл) и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (S)-2-(4-(4-(4-хлор-2-фторбензил)окси)-3*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (10,6 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 603,2$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,24 мин.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,60-5,58 (ушир.s, 2H), 5,34-5,18 (m, 1H), 4,88 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,74 (dd, $J=15,4, 2,5$ Гц, 1H), 4,70-4,56 (m, 2H), 4,47 (dt, $J=9,2, 5,9$ Гц, 1H), 4,18 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,27 (d, $J=21,8$ Гц, 2H), 2,88 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,79 (dt, $J=22,0, 7,9$ Гц, 1H), 2,60-2,58 (ушир.s, 2H), 2,51 (dd,

$J=19,2, 8,3$ Гц, 1H).

(S)-2-((4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 59)



Стадия 1

В раствор 3-бромпропан-1-ола (1,5 г, 10,8 ммоль), 6-бром-2-нитропиридин-3-ола (2,6 г, 11,9 ммоль) и PPh_3 (4,3 г, 16,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли DIAD (3,3 г, 16,2 ммоль) при 0°C . Перемешивали смесь при 25°C в течение 24 часов. Добавляли воду (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (75 мл \times 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (70 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=8/1) с получением 6-бром-3-(3-бромпропокси)-2-нитропиридина (2,95 г, выход 80,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340,9$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,85 мин.

Стадия 2

В раствор 6-бром-3-(3-бромпропокси)-2-нитропиридина (2,5 г,

7,35 ммоль) в AsOH (80 мл) добавляли Fe (3,29 г, 58,8 ммоль). Перемешивали смесь при 70°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционный раствор в вакууме с получением неочищенного продукта. Добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (70 мл \times 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=4/1) с получением 6-бром-3-(3-бромпропокси)пиридин-2-амин (1,2 г, выход 52,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310,9$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,75 мин.

Стадия 3

В раствор 6-бром-3-(3-бромпропокси)пиридин-2-амин (0,4 г, 1,29 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaN (0,103 г, 2,58 ммоль) при 0°C . Нагревали смесь до 100°C и перемешивали в течение 24 часов. Добавляли воду (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл \times 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=5/1) с получением 7-бром-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепина (160 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 229,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 2,17 мин.

Стадия 4

Растворяли 7-бром-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин (110 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (6 мл) и охлаждали до -50°C . В реакционную смесь по каплям добавляли LiHMDS (0,48 мл, 0,96 ммоль) и перемешивали смесь в течение 20 минут. В реакционную смесь добавляли раствор 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензола (160 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (1 мл) при -50°C . Нагревали смесь до 25°C и перемешивали в течение 3 часов. Добавляли воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=5/1) с получением 7-бром-5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепина (72 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 370,9$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 2,33 мин.

Стадия 5

В раствор 7-бром-5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепина (70 мг, 0,19 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (87 мг, 0,28 ммоль), Cs₂CO₃ (122 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (5 мл) H₂O (1,3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (14 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.) при 25°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при 90°C в атмосфере N₂. Добавляли воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА =1/1) с получением *трет*-бутил-4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (61 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 474,0, время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 4,10 мин.

Стадия 6

Растворяли *трет*-бутил-4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (45 мг, 0,095 ммоль) в ДХМ (3 мл). В реакционную смесь добавляли HCl/диоксан (1 мл, 4н.) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Разбавляли смесь ДХМ (10 мл) и в полученную выше реакционную смесь добавляли DIPEA (1 мл). Концентрировали раствор с получением целевого продукта 5-(4-хлор-2-фторбензил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепина (40 мг, неочищенный), который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: [M+H]⁺ = 374,0, время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,65 мин.

Стадия 7

Перемешивали смесь 5-(4-хлор-2-фторбензил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепина (35 мг, 0,094 ммоль), *трет*-бутил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (38 мг, 0,113 ммоль), DIPEA (121 мг, 0,94 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 60°C в течение 3 часов. В реакционный раствор добавляли MeOH (1 мл). Очищали раствор путем препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-(S)-2-((4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (12 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 674,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 2,48 мин.

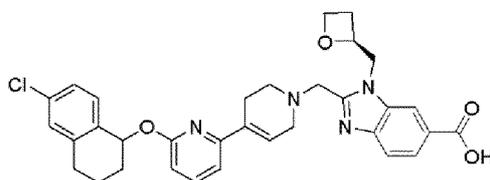
Стадия 8

Растворяли *трет*-бутил-(S)-2-((4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (12 мг, 0,018 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУК (0,5 мл) и ДХЭ (4 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 8 часов. Концентрировали реакционный раствор в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(5-(4-хлор-2-фторбензил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (2,1 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества.

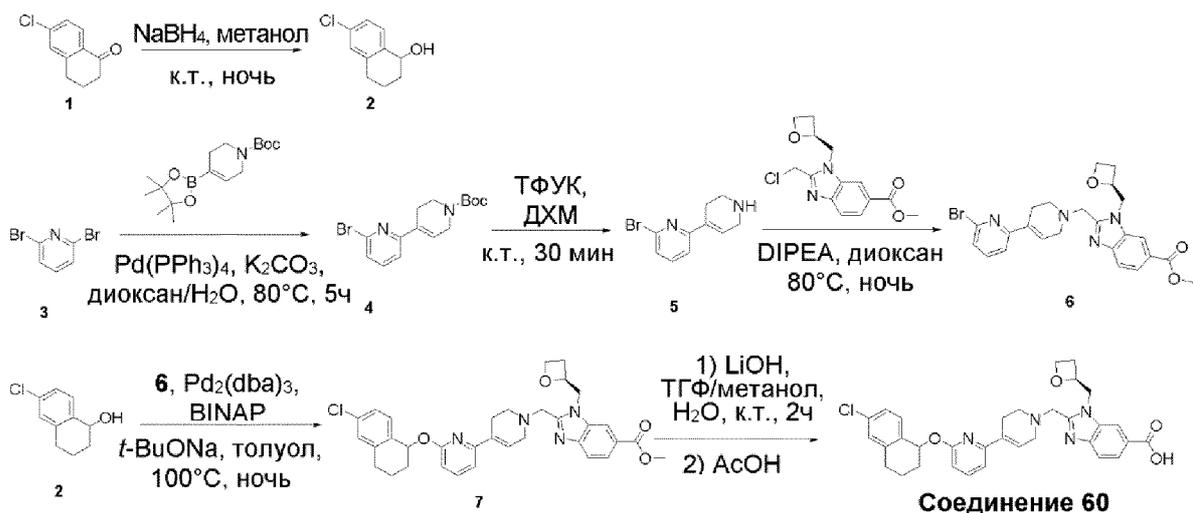
ЖХМС: $[M+H]^+ = 618,2$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,44 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=10,1, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,03 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,76 (d, J=14,3 Гц, 3H), 4,62 (d, J=12,7 Гц, 1H), 4,47-4,32 (m, 1H), 4,15 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,94 (dd, J=65,8, 13,5 Гц, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,66 (d, J=9,8 Гц, 4H), 2,35 (d, J=11,4 Гц, 4H), 1,99-1,91 (m, 3H).

2-((6-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 60)



Соединение 60



Стадия 1

Стадия 1

В раствор 6-хлор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (500 мг, 2,768 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли NaBH_4 (126 мг, 3,330 ммоль) при 0°C . Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение ночи. Выпаривали метанол и получали белое твердое вещество. Добавляли нас. NH_4Cl (50 мл) и ЭА (100 мл) и экстрагировали водную фазу ЭА (50 мл \times 2). Сушили объединенные органические фазы Na_2SO_4 . Выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола (520 мг, выход 100%) в виде бледно-желтой жидкости. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 183,7$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,73 мин.

Стадия 2

В раствор 2,6-дибромпиридина (1 г, 4,221 ммоль) в диоксане (25 мл) и H_2O (5 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,56 г, 5,045 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_3$ (500 мг, 0,422 ммоль) и K_2CO_3 (1,46 г, 10,552 ммоль) в атмосфере N_2 . Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до КТ и добавляли ЭА (100 мл). Фильтровали реакционную смесь и экстрагировали смесь ЭА (50 мл \times 2). Промывали объединенные органические фазы нас. NaCl . Сушили органическую фазу Na_2SO_4 . Очищали неочищенный продукт путем хроматографии (ПЭ/ЭА=10/1) с получением целевого соединения *трет*-бутил-6-бром-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (530 мг, выход 37%) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 361,0$; время удерживания

(0,01% ТФУК) = 2,15 мин.

Стадия 3

В раствор *трет*-бутил-6-бром-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилата (150 мг, 0,442 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 30 минут. Выпаривали ДХМ с получением неочищенного продукта 6-бром-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридина (90 мг, выход 85%) в виде бледно-желтой жидкости. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: [M+H]⁺ = 239,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,13 мин.

Стадия 4

В раствор 6-бром-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридина (90 мг, 0,376 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (100 мг, 0,339 ммоль; значение оптического вращения, $[\alpha]_{25,1^{\circ}\text{C}}^{589\text{ нм}} = -30,06$ (c=0,1, MeOH)) и DIPEA (700 мг, 5,416 ммоль) при КТ. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта (150 мг, выход 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 499,7; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,49 мин.

Стадия 5

В раствор (S)-метил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10 мг, 0,020 ммоль), 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола (5 мг, 0,027 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (2 мг, 0,002 ммоль), BINAP (2 мг, 0,003 ммоль) и *t*-BuONa (5 мг, 0,052 ммоль) в атмосфере N₂. Нагревали реакционную смесь до 100°C. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение ночи. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта метил-2-((6-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (7,5 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 599,2, время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 2,05 мин.

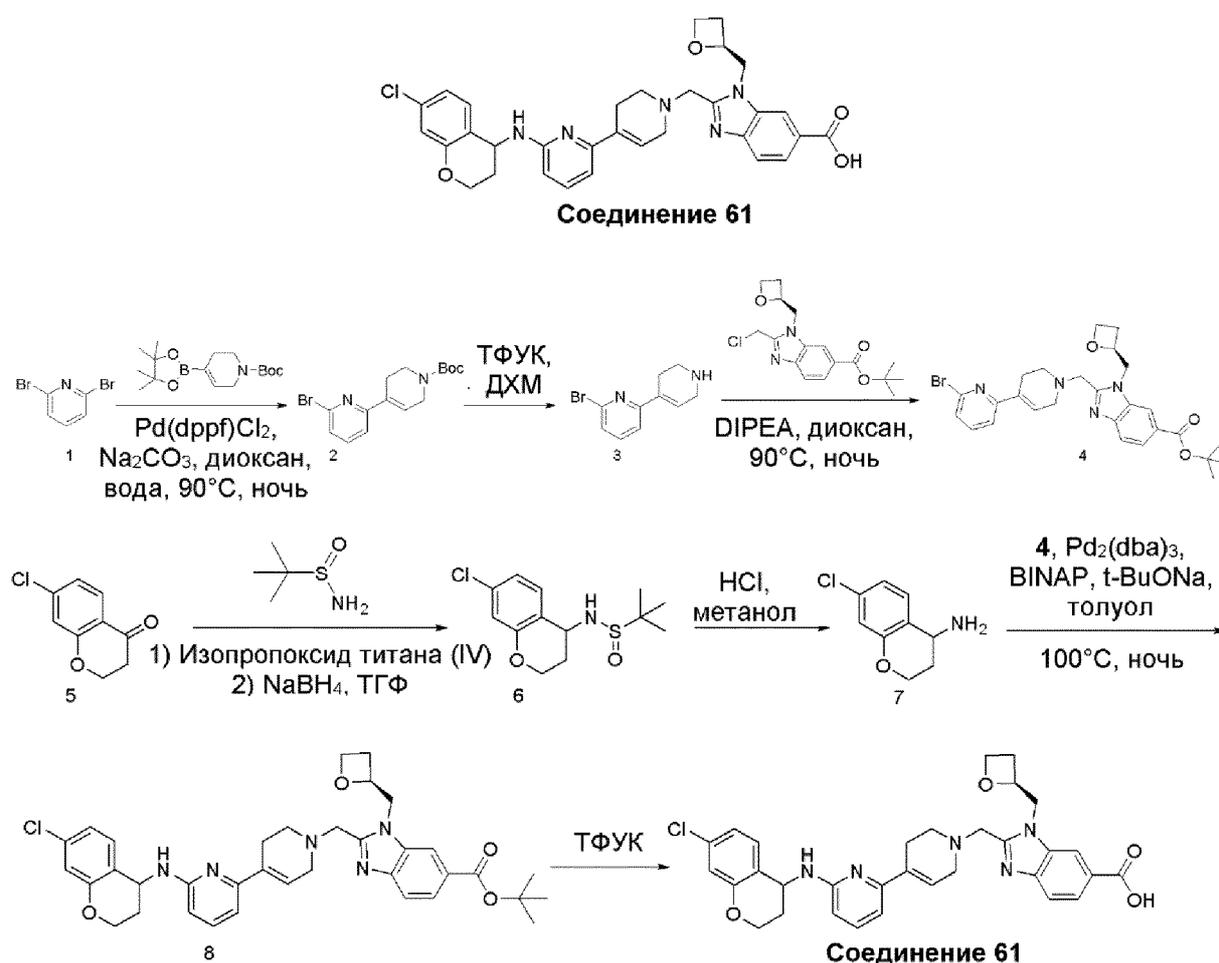
Стадия 6

В раствор метил-2-((6-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (7,5 мг, 0,013 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли метанол (0,5 мл), H₂O

(0,5 мл) и LiOH (7,5 мг, 0,407 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 2 часов. Выпаривали растворители. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением ожидаемого продукта 2-((6-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (1,3 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 585,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,49 мин.

2-((4-(6-(7-хлорхроман-4-иламино)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 61)



Стадия 1

В раствор 2,6-дибромпиридина (2,37 г, 10 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (12 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (3,70 г, 12 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (146 мг, 0,2 ммоль) и Na_2CO_3 (2,12 г, 20 ммоль) в атмосфере N_2 . Перемешивали реакционную смесь при

90°С в течение 12 часов. Добавляли 80 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (80 мл×3), промывали соевым раствором и сушили Na₂SO₄. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=5/1) с получением *трет*-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1,8 г, 53%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (M-55)⁺ = 283,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,84 мин.

Стадия 2

В раствор *трет*-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1,69 г, 5 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУК (10 мл) при 0°С. Перемешивали реакцию при 0°С в течение 1 часа. После выпаривания растворителя использовали неочищенный остаток на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: [M+N]⁺ = 322; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,59 мин.

Стадия 3

В раствор 2-бром-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (238 мг, 1 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли (*S*)-*трет*-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (370 мг, 1,1 ммоль) и DIEA (388 мг, 3,0 ммоль). Перемешивали реакцию при 90°С в течение 6 часов. Добавляли 60 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (40 мл×3), промывали соевым раствором и сушили Na₂SO₄. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=1/1) с получением (*S*)-*трет*-бутил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (323 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 539,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,72 мин.

Стадия 4

В раствор 7-хлорхроман-4-она (546 мг, 3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (472 мг, 3,9 ммоль) и тетраизопропанолат титана (3,3 г, 12 ммоль). Грели смесь при 70°С в течение ночи. Охлаждали реакцию до 0°С и добавляли боргидрид натрия (228 мг, 6 ммоль). Перемешивали смесь при КТ в течение 2 часов. Добавляли раствор NH₄Cl для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (50 мл×3), промывали соевым раствором и сушили Na₂SO₄. После выпаривания растворителя очищали неочищенный

остаток путем колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=2/1) с получением N-(7-хлорхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (400 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 288$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,77 мин.

Стадия 5

В раствор N-(7-хлорхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (400 мг, 1,39 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли HCl в диоксане (5 мл, 4н.) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. После выпаривания растворителя использовали неочищенный остаток на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M-NH_2]^+ = 167,0$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,13 мин.

Стадия 6

В раствор 7-хлорхроман-4-амина (30 мг, 0,16 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли (S)-трет-бутил-2-((4-(6-бромпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (45 мг, 0,08 ммоль), Pd₂(dba)₃ (18 мг, 0,02 ммоль), BINAP (25 мг, 0,04 ммоль) и t-BuONa (46 мг, 0,48 ммоль) в атмосфере N₂. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 12 часов. Добавляли 20 мл ледяной воды для гашения реакции. Экстрагировали раствор ЭА (40 мл×3), промывали солевым раствором и сушили Na₂SO₄. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем ВЭЖХ с получением трет-бутил-2-((4-(6-(7-хлорхроман-4-иламино)-пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 29%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 642,3$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,85 мин.

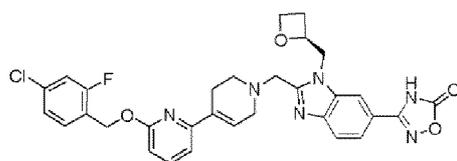
Стадия 7

В раствор трет-бутил-2-((4-(6-(7-хлорхроман-4-иламино)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (2 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов. После выпаривания растворителя очищали неочищенный остаток путем ВЭЖХ с получением 2-((4-(6-(7-хлорхроман-4-иламино)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (6 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 586,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,48 мин.

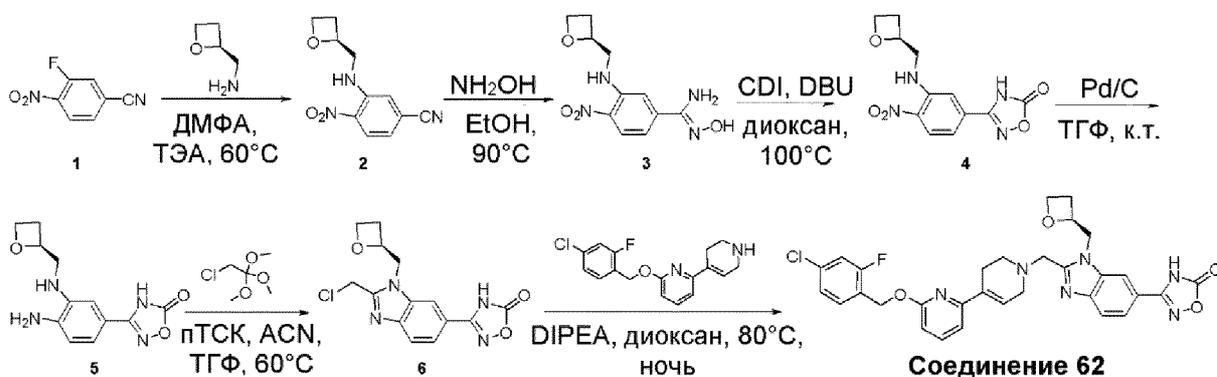
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,31 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 1H),

6,85-6,82 (m, 1H), 6,79 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,65-6,64 (ушир. s, 1H), 6,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,28-5,24 (m, 2H), 4,90-4,86 (m, 2H), 4,72 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 2H), 4,20-4,04 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,66 (ушир. s, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,14 (dd, $J=5,2$ Гц, 10,4 Гц, 2H).

(S)-3-(2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 62)



Соединение 62



Стадия 1

Перемешивали раствор 3-фтор-4-нитробензонитрила (3,0 г, 18,1 ммоль), (S)-оксетан-2-илметанамина (1,6 г, 18,4 ммоль) и ТЭА (7,5 мл, 54,3 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (50 мл) при 60°C в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=3:1) с получением (S)-4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)-бензонитрила (2,0 г, выход 47,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,59 мин.

Стадия 2

В смесь (S)-4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)бензонитрила (470 мг, 2 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли NH_2OH (0,238 мл, 4 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 18 часов.

Упаривали смесь досуха с получением (S, Z)-N'-гидрокси-4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)бензимидамида (450 мг, выход 84%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+N]^+ = 267,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,28 мин.

Стадия 3

В смесь (S, Z)-N'-гидрокси-4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)бензимидамида (250 мг, 0,939 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли DBU (157,2 мг, 1,033 ммоль), затем CDI (182,7 мг, 1,13 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 18 часов. Упаривали смесь досуха и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением неочищенного (S)-3-(4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (260 мг, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+N]^+ = 292,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,18 мин.

Стадия 4

В смесь (S)-3-(4-нитро-3-(оксетан-2-илметиламино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (150 мг, 0,513 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (15 мг, 10% (масс./масс.)). Перемешивали реакционную смесь при КТ в атмосфере водорода в течение 18 часов. Фильтровали смесь через целит и упаривали досуха с получением (S)-3-(4-амино-3-(оксетан-2-илметиламино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (120 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+N]^+ = 263,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 0,35 мин.

Стадия 5

В раствор (S)-3-(4-амино-3-(оксетан-2-илметиламино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (120 мг, 0,457 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (112 мг, 0,723 ммоль) и п-ТСК (12 мг, 1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение ночи. Упаривали смесь досуха с получением (S)-3-(2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (150 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[M+N]^+ = 321,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 0,35 мин.

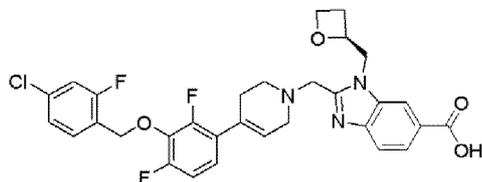
Стадия 6

В раствор 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (150 мг, 0,47 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли (S)-3-(2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (150 мг, 0,47

ммоль), DIPEA (523 мг, 4,05 ммоль) и NaI (15 мг, 0,1 экв.). Грели реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов. Упаривали смесь досуха, экстрагировали остаток EtOAc/H₂O (1:1), концентрировали и растворяли остаток в ДМФА, и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-3-(2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (16 мг, выход 5,7%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 603,0, время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,65 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,71-7,67 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,65-7,63 (dd, J₁=8,4 Гц, J₂=1,2 Гц, 1H), 7,58-7,53 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,46 (dd, J₁=10,0 Гц, J₂=2,0 Гц, 1H), 7,32-7,29 (dd, J₁=8,0 Гц, J₂=1,6 Гц, 1H), 7,10-7,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,75-6,72 (t, J=3,2 Гц, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,65-4,60 (dd, J₁=14,8 Гц, J₂=2,8 Гц, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,10-4,06 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,95-3,91 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,26-3,23 (m, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2,4-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 63)



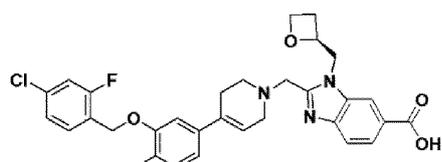
Соединение 63

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 598,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,63 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,2 Гц, 2H), 5,93 (ушир.s, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,07 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=15,2, 6,9 Гц, 1H), 4,65 (d, J=13,1 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=13,9, 7,5 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=14,7, 6,0 Гц, 1H), 4,05 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,90 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,80-2,61 (m, 3H), 2,46-2,40 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-4-метилфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 64)



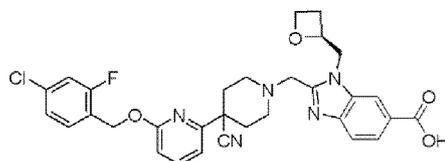
Соединение 64

Получали аналогично соединению 28.

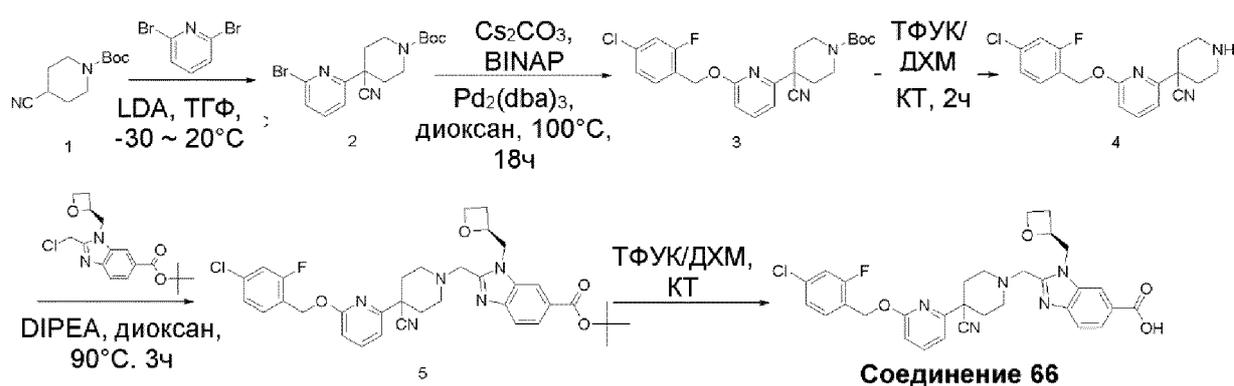
ЖХМС: $[M+H]^+ = 576,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,65 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,35 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,06 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,76 (dd, $J=15,2, 7,1$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=13,6, 7,7$ Гц, 1H), 4,36 (dt, $J=12,2, 6,0$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,15 (d, $J=24,0$ Гц, 4H), 2,71 (d, $J=26,0$ Гц, 2H), 2,42 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 2,13 (s, 3H).

(S)-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 66)



Соединение 66



Стадия 1

Охлаждали раствор трет-бутил-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,76 ммоль) в ТГФ (10 мл) до -30°C в атмосфере азота, затем медленно добавляли LDA (2,5 мл, 2н.), перемешивали реакционную смесь при -30°C в течение 0,5 часа. Затем в перемешиваемую смесь

добавляли 2,6-дибромпиридин (1,13 г, 4,76 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 3 часов. Разбавляли смесь HCl (1н.) до pH 7, экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,73 ммоль, выход 57,5%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: [M-100]⁺ = 266,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,91 мин.

Стадия 2

В раствор *трет*-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли (4-хлор-2-фторфенил)метанол (264 мг, 1,64 ммоль), BINAP (85 мг, 0,14 ммоль), Pd₂(dba)₃ (63 мг, 0,07 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,33 г, 4,11 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=2/1) с получением *трет*-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (239 мг, 0,54 ммоль, выход 30,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M-55]⁺ = 389,9; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,97 мин.

Стадия 3

В раствор *трет*-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (239 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл), перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Разбавляли смесь насыщенным водн. NaHCO₃ до pH 7, экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (150 мг, 0,43 ммоль, выход 81%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 346,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,60 мин.

Стадия 4

В раствор 4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (40 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли (*S*)-*трет*-бутил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (39 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (45 мг, 0,36 ммоль), перемешивали смесь при 90°C в течение 3 часов.

Охлаждали реакционную смесь до КТ, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=3/1) с получением (*S*)-*трет*-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,06 ммоль, выход 32,9%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 646,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,97 мин.

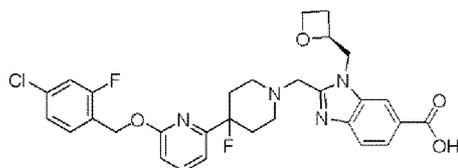
Стадия 5

В раствор (*S*)-*трет*-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1 мл), перемешивали смесь при 25°C в течение 4 часов. Затем разбавляли смесь водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (13,5 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 590,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,55 мин.

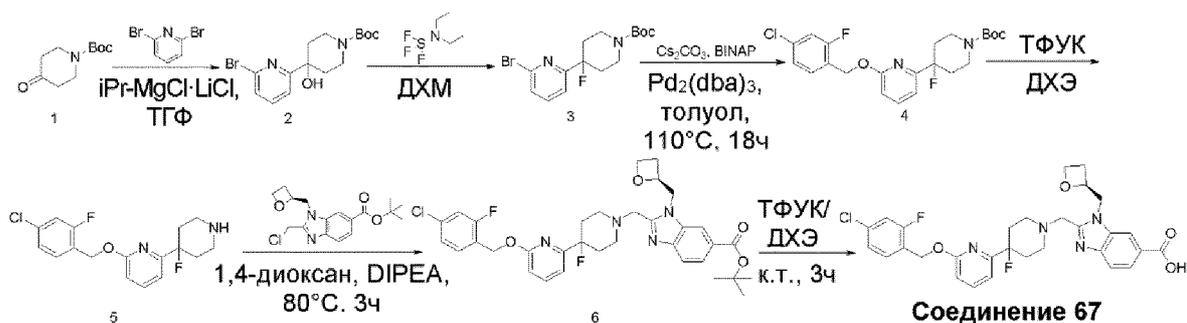
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,27 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=10,0, 1,9 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,78 (dd, J=15,3, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=15,2, 2,5 Гц, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,36 (dt, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,02 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,87 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 3H), 2,19-2,06 (m, 4H).

(*S*)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 67)



Соединение 67

Cs_2CO_3 ,
BINAP



Стадия 1

В раствор 2,6-дибромпиридина (1,18 г, 5 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли $i\text{Pr-MgCl}\cdot\text{LiCl}$ (3,85 мл, 5 ммоль) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при КТ в течение 2 часов. Затем в смесь добавляли *трет*-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 18 часов. Гасили реакцию 20 мл насыщенного NH_4Cl , экстрагировали смесь EtOAc (20 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , после удаления растворителя очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (280 мг, выход 16%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС $[\text{M}-55]^+ = 301,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,84 мин.

Стадия 2

Охлаждали смесь *трет*-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,336 ммоль) в ДХМ (20 мл) до -78°C в атмосфере N_2 , затем в смесь добавляли DAST (0,25 мл, 1,86 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 4 часов. Гасили реакцию ледяной водой и экстрагировали смесь EtOAc (20 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , после удаления растворителя получали *трет*-бутил-4-(6-(2-(2-хлор-6-фторфенил)этокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат (118 мг, выход 97%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС $[\text{M}-55]^+ = 303,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 2,08 мин.

Стадия 3

В перемешиваемую суспензию трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (118 мг, 0,328 ммоль) и (4-хлор-2-фторфенил)метанола (58 мг, 0,361 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (214 мг, 0,67 ммоль), BINAP (20 мг, 0,0328 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,0328 ммоль) в атмосфере N₂ при 15°C. Реакционную смесь трижды дегазировали и повторно заполняли N₂. Нагревали полученную смесь до 120°C в атмосфере N₂ в течение 18 часов. Охлаждали смесь до КТ, экстрагировали EtOAc (30 мл×2) и концентрировали объединенные органические слои при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=100/1) с получением неочищенного продукта трет-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)-пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, выход неочищенного вещества 100%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС [M-55]⁺ = 383,0, время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 2,47 мин.

Стадия 4

В смесь трет-бутил-4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,456 ммоль) в ДХЭ (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 часа. Упаривали смесь досуха с получением 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-6-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридина (190 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 339,0, время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,82 мин.

Стадия 5

В смесь (S)-трет-бутил-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (60 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-6-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридин (60 мг, 0,177 ммоль), DIPEA (91,5 мг, 0,71 ммоль) и NaI (12 мг, 0,1 экв.). Нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 2 часов. Упаривали смесь досуха, гасили остаток водой и экстрагировали EtOAc (20 мл×3), после удаления растворителя получали неочищенный (S)-трет-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (100 мг, выход неочищенного вещества 88%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 639,0, время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 2,43 мин.

Стадия 6

В смесь (S)-трет-бутил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (100 мг, 0,16 ммоль) в ДХЭ (15 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 часа. Упаривали смесь досуха. Растворяли остаток в ДМФА и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (19,4 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 583,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,59 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28-8,27 (d, $J=0,4$ Гц, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,65-7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58-7,54 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48-7,45 (dd, $J_1=10,0$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,31-7,28 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,16-7,14 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,84-6,81 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,02-3,98 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,85-3,82 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,91-2,88 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 3H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H).

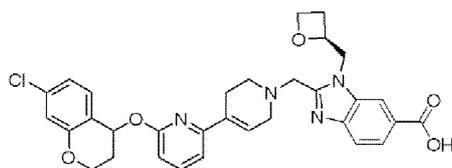
(S)-2-((6-((4-этинил-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 68)

N₂. В реакционный раствор добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=1/5) с получением метил-(S)-2-((6-((2-фтор-4-((триметилсилил)-этинил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 639,0, время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 2,53 мин.

Стадия 3

В раствор метил-(S)-2-((6-((2-фтор-4-((триметилсилил)этинил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10 мг, 0,016 ммоль) в MeOH (0,5 мл), ТГФ (0,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (3,8 мг, 0,16 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 12 часов, доводили pH до 7-8 при помощи AcOH, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((6-((4-этинил-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (2,2 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 553,0, время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,57 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,1 Гц, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,06 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,65 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=13,6, 7,8 Гц, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,07 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,31-3,12 (m, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,64 (d, J=7,8 Гц, 1H), 2,40 (dd, J=25,8, 17,3 Гц, 2H).

2-((6-((7-хлорхроман-4-ил)окси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(S)-оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 69)



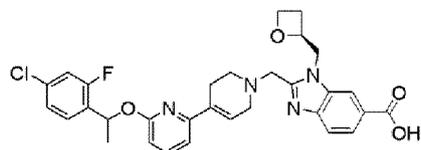
Соединение 69

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 587,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,74 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,32 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,80-6,78 (ушир.s, 1H), 6,62 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,35-6,33 (m, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 4,92-4,88 (m, 2H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 2H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H).

2-((6-(1-(4-хлор-2-фторфенил)этокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 70)



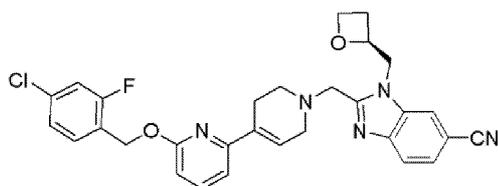
Соединение 70

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 577,0$, чистота=100% (254 нм), время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,63 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,35-8,29 (ушир.s, 1H), 8,00 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,01 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,40-6,30 (m, 1H), 5,27-5,20 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 3H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,16 (dd, $J=13,8, 3,3$ Гц, 1H), 4,04 (dd, $J=13,7, 6,6$ Гц, 1H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,84-2,71 (m, 3H), 2,64-2,44 (m, 3H), 1,61 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

(S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил (соединение 71)



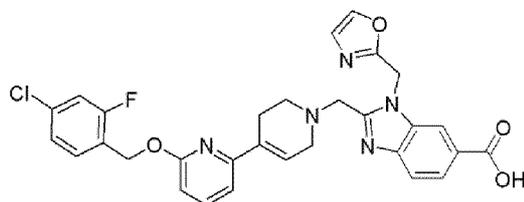
Соединение 71

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 544,0$, чистота=100% (254 нм), время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 2,17 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16-8,15 (ушир. s, 1H), 7,80 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,50 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29-7,16 (m, 2H), 7,07 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,77-6,66 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,23 (dt, $J=7,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 4,71 (dd, $J=15,3, 2,3$ Гц, 1H), 4,64 (dd, $J=13,9, 7,9$ Гц, 1H), 4,49 (dt, $J=9,2, 6,0$ Гц, 1H), 4,18 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 4,03 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,27 (dt, $J=17,4, 8,7$ Гц, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,64-2,63 (ушир. s, 2H), 2,51 (dq, $J=11,5, 7,3$ Гц, 1H).

2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 72)



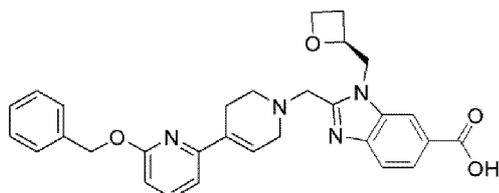
Соединение 72

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 574,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,63 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,17-8,16 (ушир. s, 1H), 7,97-7,96 (ушир. s, 1H), 7,83-7,82 (ушир. s, 1H), 7,67-7,66 (ушир. s, 2H), 7,52 (d, $J=25,1$ Гц, 2H), 7,32-7,31 (ушир. s, 1H), 7,06 (d, $J=15,4$ Гц, 2H), 6,68 (d, $J=22,8$ Гц, 2H), 5,90 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,19-3,18 (ушир. s, 2H), 2,66-2,65 (ушир. s, 2H), 2,36-2,35 (ушир. s, 2H).

(S)-2-((6-(бензилокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 73)



Соединение 73

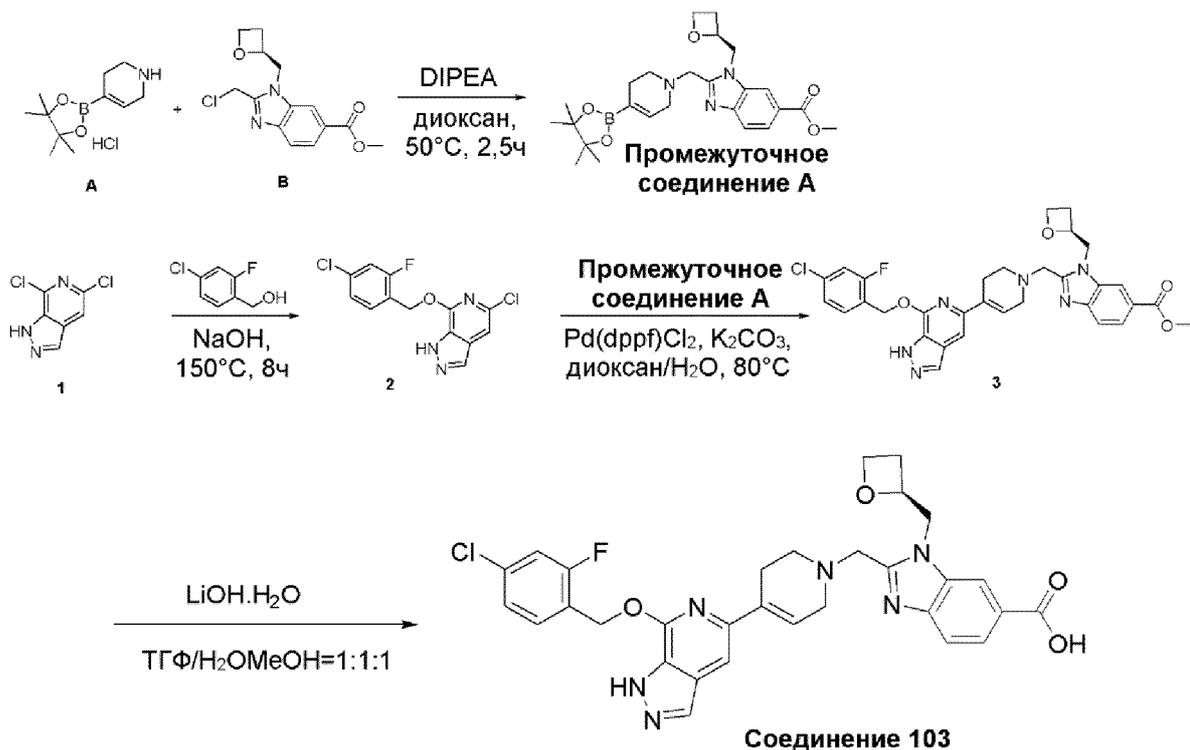
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 511,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,52

МИН.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,36-8,34 (ушир. s, 1H), 8,03 (dd, $J=1,2$, 8 Гц, 1H), 7,77 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,66 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,28-7,45 (m, 5H), 7,11 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,22-5,25 (m, 1H), 4,82-4,88 (m, 1H), 4,43-4,73 (m, 5H), 3,67-3,80 (m, 2H), 3,21-3,32 (m, 2H), 2,51-2,83 (m, 4H).

(S)-2-((4-(7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 103)



Стадия 1

В раствор метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (200 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (200 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (298 мг, 2,38 ммоль, 3,5 экв.), а затем

перемешивали смесь при 50°C в течение 2,5 часа. Гасили реакцию водой (15 мл), экстрагировали смесь ДХМ (30 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл×3), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (метил-(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, 280 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: [M+H]⁺ = 468,2; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,66 мин.

Стадия 2

В раствор 5,7-дихлор-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина (200 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) в (4-хлор-2-фторфенил)метаноле (5 мл) добавляли NaOH (256 мг, 6,42 ммоль, 6 экв.). Перемешивали смесь при 150°C в течение 8 часов. Очищали реакционную смесь путем препаративной ВЭЖХ с получением продукта (5-хлор-7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин, 80 мг, 0,25 ммоль). ЖХМС: [M+H]⁺ = 311,8; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,73 мин.

Стадия 3

Перемешивали раствор 5-хлор-7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и метил-(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (56 мг, 0,12 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (15 мг, 0,01 ммоль) и K₂CO₃ (69 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) при 80°C в течение 16 часов. Очищали реакционную смесь путем препаративной ВЭЖХ с получением продукта (метил-(S)-2-((4-(7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, 30 мг, 0,05 ммоль). ЖХМС: [M+H]⁺ = 617,3; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,54 мин.

Стадия 4

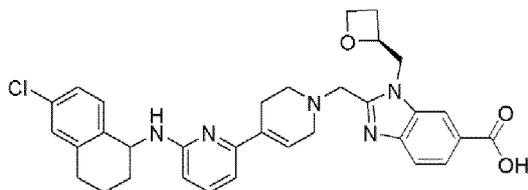
Раствор метил-(S)-2-((4-(7-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль), LiOH·H₂O (20 мг, 0,2 ммоль)

дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, 1,3 мг, 0,002 ммоль). ЖХМС: [M+H]⁺ = 603,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,31 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H),

7,58 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,56 (ушир.s, 2H), 5,19-5,11 (m, 1H), 4,82 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,63 (dd, J=15,4, 2,5 Гц, 1H), 4,52 (dd, J=13,9, 7,9 Гц, 2H), 4,36 (dt, J=9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,08 (t, J=10,9 Гц, 1H), 3,97 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,24 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2,80 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,66 (dt, J=14,4, 8,1 Гц, 1H), 2,58 (ушир.s, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H).

2-((6-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)амино)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 104)



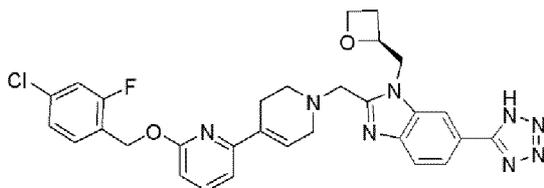
Соединение 104

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 584,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,62 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,33-8,32 (ушир.s, 1H), 7,99 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,42-7,25 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,68 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,61-6,60 (ушир.s, 1H), 6,40 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,26 (d, J=6,9 Гц, 2H), 4,88 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,73 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,48 (dt, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 4,20 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,07 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,88-2,87 (ушир.s, 2H), 2,78 (t, J=17,9 Гц, 3H), 2,65-2,64 (ушир.s, 2H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,05-1,77 (m, 4H).

(S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол (соединение 105)



Соединение 105

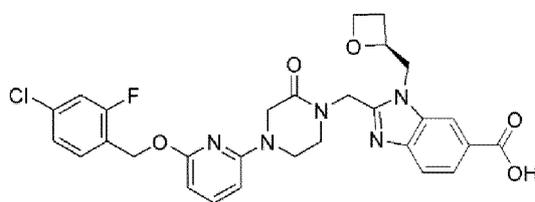
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 587,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,64

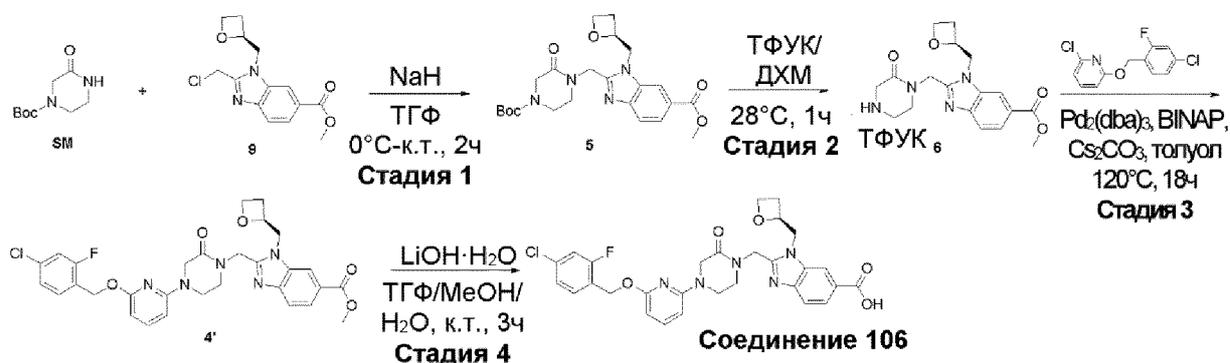
МИН.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,35 (d, $J=15,7$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=8,4$, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=10,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (dd, $J=8,2$, 1,8 Гц, 1H), 7,09 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,79–6,70 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,18–5,07 (m, 1H), 4,81 (dd, $J=15,2$, 7,3 Гц, 1H), 4,67 (dd, $J=15,2$, 2,9 Гц, 1H), 4,48 (dd, $J=14,3$, 7,1 Гц, 1H), 4,41 (dt, $J=9,0$, 6,0 Гц, 1H), 4,10 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,27 (d, $J=9,5$ Гц, 2H), 2,78–2,77 (ушир. s, 2H), 2,71–2,63 (m, 1H), 2,53–2,52 (ушир. s, 2H), 2,48–2,41 (m, 1H).

(S)-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 106)



Соединение 106



Стадия 1

В раствор NaH (50 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (5 мл) на ледяной бане в течение 30 минут, затем по каплям добавляли раствор (S)-метил-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (73 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (5 мл) на ледяной бане в течение 30 минут, после чего нагревали реакционную смесь до к.т., перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой на ледяной бане и экстрагировали ЭА (2×10 мл), сушили органический слой Na_2SO_4 , фильтровали через воронку Бюхнера и концентрировали, очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=1:3) с получением (S)-метил-2-((4-(трет-

бутоксикарбонил)-2-оксопиперазин-1-ил) метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (73 мг, 42%) в виде бледного белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 459,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,55 мин.

Стадия 2

В раствор (S)-метил-2-((4-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (73 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (12 мл) по каплям добавляли ТФУК (3 мл) на ледяной бане. Затем перемешивали реакционную смесь при 28°C в течение 4 часов. Концентрировали смесь с получением (S)-метил-3-(оксетан-2-илметил)-2-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (87 мг, 116%, соль ТФУК) в виде бледного желтоватого маслянистого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 359,1$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,02 мин.

Стадия 3

Перемешивали раствор (S)-метил-3-(оксетан-2-илметил)-2-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (87 мг, 0,16 ммоль, соль ТФУК), 2-хлор-6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин (48 мг, 0,18 ммоль), BINAP (10 мг, 0,016 ммоль), $Pa_2(dba)_3$ (8 мг, 0,008 ммоль) и Cs_2CO_3 (103 мг, 0,32 ммоль) в толуоле (20 мл) при 120°C в течение 18 часов. Фильтровали смесь через воронку Бюхнера и концентрировали, очищали путем препаративной ВЭЖХ (NH_4HCO_3) с получением (S)-метил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (30 мг, 31%) в виде бледного желтоватого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 593,9$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,76 мин.

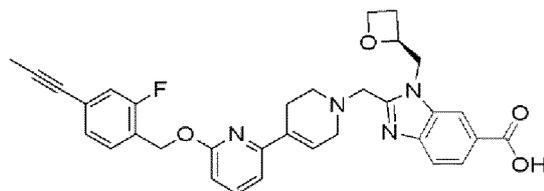
Стадия 4

Перемешивали раствор (S)-метил-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль) и $LiOH \cdot H_2O$ (17 мг, 0,40 ммоль) в ТГФ:MeOH:H₂O (1:1:1, 3 мл) при к.т. в течение 2 часов. Упаривали смесь, доводили до pH=6 при помощи 1н. водной HCl, экстрагировали ЭА (3×10 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Растворяли неочищенный продукт в ТГФ (3 мл), очищали путем препаративной ВЭЖХ (NH_4HCO_3) с

получением (S)-2-((4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (5,4 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 580,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,51 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,23 (ушир. s, 1H), 7,82 (dd, $J=1,6, 6,8$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=8, 9,2$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=2,4, 7,6$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=2,4, 6$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,15 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,08 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,01 (qd, $J=2, 4,8$ Гц, 1H), 4,90 (d, $J=16$ Гц, 1H), 4,77 (dd, $J=7,6, 8,4$ Гц, 1H), 4,60 (dd, $J=2,4, 12,8$ Гц, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,81 (q, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,95 (q, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H).

(S)-2-((6-((2-фтор-4-(проп-1-ин-1-ил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 107)



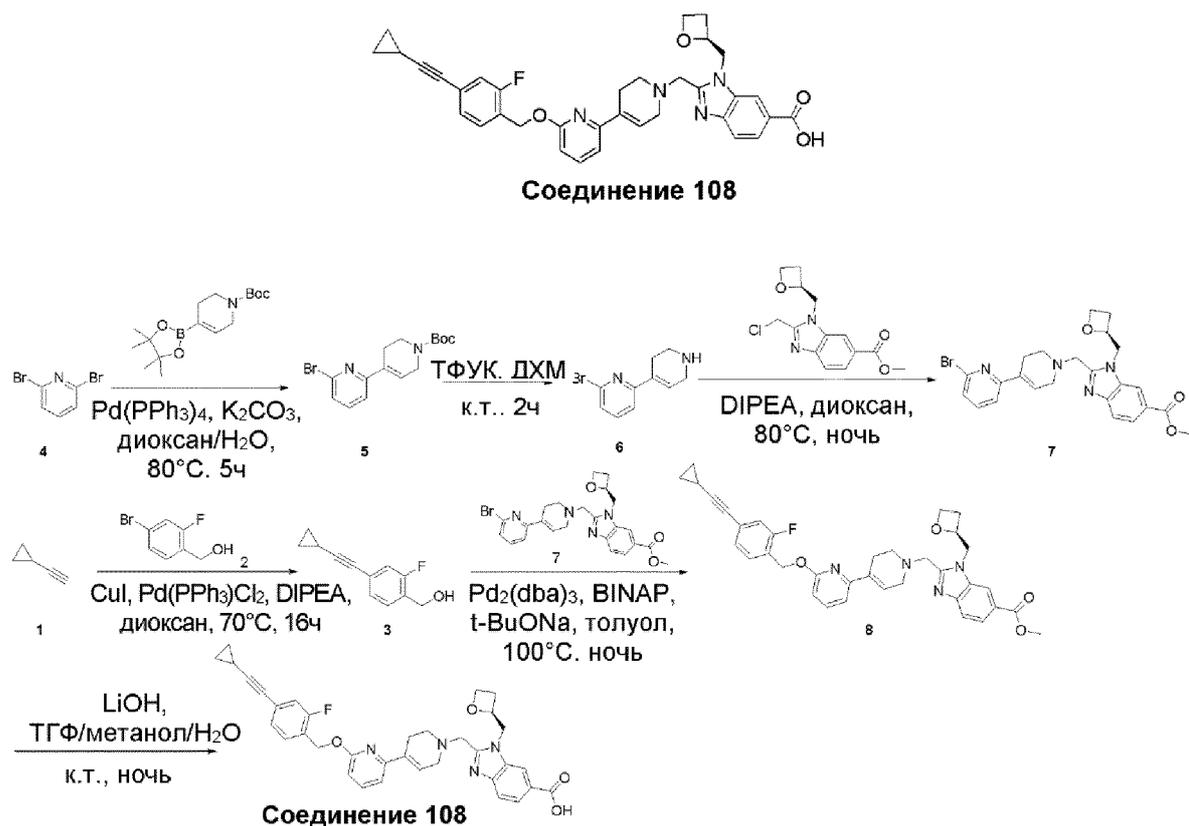
Соединение 107

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 567,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,63 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,42 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,17-7,04 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,69 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,26 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,19 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,76 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,04 (d, $J=8,9$ Гц, 3H), 1,33 (d, $J=18,2$ Гц, 1H).

(S)-2-((6-((4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 108)



Стадия 1

В раствор (4-бром-2-фторфенил)метанола (1,03 г, 5,0 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли этинилциклопропан (396 мг, 6,0 ммоль), Pd(PPh₃)Cl₂ (180 мг, 0,25 ммоль), CuI (50 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (1,94 г, 15 ммоль) в атмосфере N₂, перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой и экстрагировали ЭА (30 мл x 2), сушили органические слои Na₂SO₄, фильтровали через воронку Бюхнера и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением (4-(циклопропилэтинил)-2-фторфенил)метанола (770 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M-OH]⁺ = 173,1; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,71 мин.

Стадия 2

В раствор 2,6-дибромпиридина (1 г, 4,22 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (25 мл) и H₂O (5 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,56 г, 5,06 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (500 мг, 0,42 ммоль) и K₂CO₃ (1,46 г, 10,5 ммоль) в атмосфере N₂. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до 30°C и добавляли ЭА (100 мл). Фильтровали реакционную смесь и экстрагировали смесь ЭА (50 мл x 2). Промывали объединенные

органические фазы нас. NaCl. Сушили органическую фазу Na₂SO₄. Очищали неочищенный продукт путем хроматографии (ПЭ:ЭА=10:1) с получением *трет*-бутил-6-бром-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилата (530 мг, выход 37%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС [M+Na]⁺ = 361,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,15 мин.

Стадия 3

В раствор *трет*-бутил-6-бром-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилата (750 мг, 2,21 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 2 часов. Выпаривали ДХМ с получением 6-бром-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридина (450 мг, выход 85%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо очистки. ЖХМС: [M+H]⁺ = 240,9; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,11 мин.

Стадия

В раствор 6-бром-1',2',3',6'-тетрагидро-2,4'-бипиридина (450 мг, 1,88 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (500 мг, 1,69 ммоль) и DIPEA (3,5 г, 27,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением метил-(S)-2-((6-бром-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (240 мг, выход 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 497,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,48 мин.

Стадия 5

В раствор метил-(S)-2-((6-бром-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,06 ммоль), (4-(циклопропилэтинил)-2-фторфенил)метанола (15 мг, 0,08 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (6 мг, 0,01 ммоль), BINNP (6 мг, 0,01 ммоль) и *t*-BuONa (15 мг, 0,16 ммоль) в атмосфере N₂. Нагревали реакционную смесь до 100°C. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение ночи. Выпаривали растворитель. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением метил-(S)-2-((4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (8 мг, выход 22%) в виде желтого

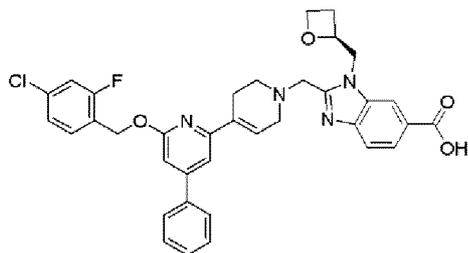
твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 607,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 2,30 мин.

Стадия 6

В раствор метил-(S)-2-((6-((4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (8 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (0,5 мл), метаноле (0,5 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли LiOH (8 мг, 0,33 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 72 часов. Выпаривали растворители. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((6-((4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (5,5 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 593,1$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,685 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,46 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,08 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,75-6,72 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,99 (dd, $J=63,5, 13,4$ Гц, 2H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H), 0,97-0,82 (m, 2H), 0,75-0,72 (m, 2H).

(S)-2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-4-фенил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 109)



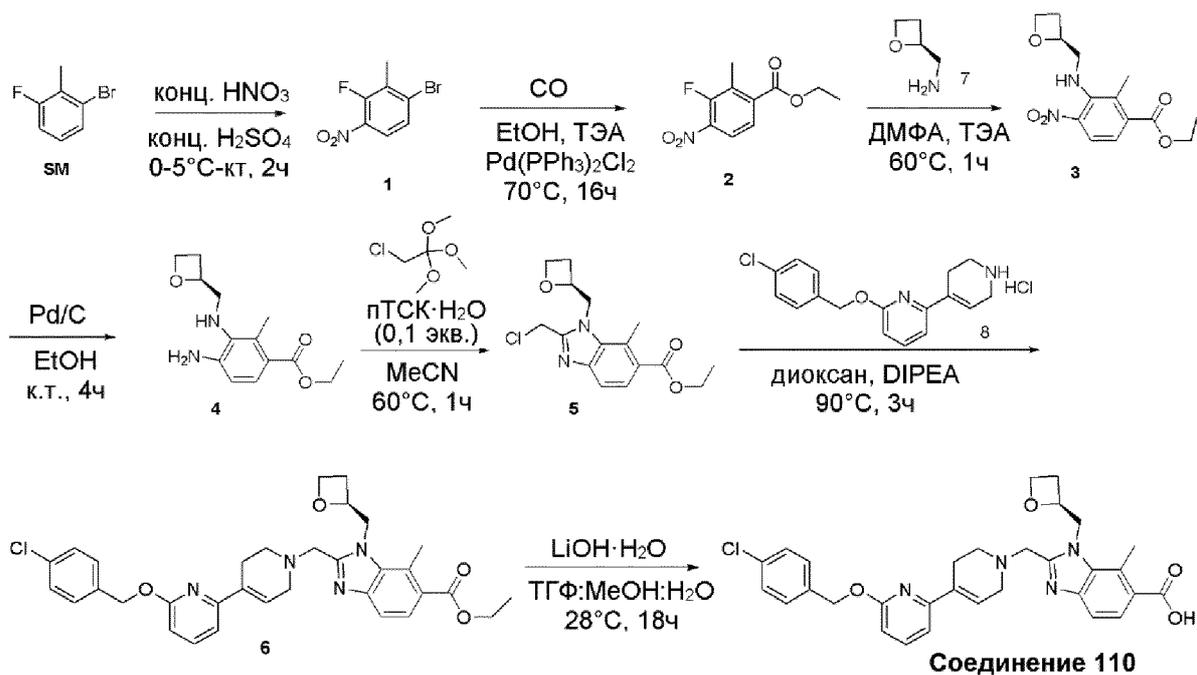
Соединение 109

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 639,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,77 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (ушир.s, 1H), 7,97 (dd, $J=1,2, 7,6$ Гц, 1H), 7,20-7,71 (m, 10H), 6,82-6,93 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,22-5,30 (m, 1H), 4,47-4,88 (m, 4H), 4,40-4,19 (m, 2H), 3,20-3,32 (m, 2H), 2,71-2,88 (m, 5H), 2,48-2,60 (m, 1H).

(S)-2-((6-((4-хлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-7-метил-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 110)



Стадия 1

В 25 мл круглодонной колбе охлаждали 1-бром-3-фтор-2-метилбензол (2 г, 10,58 ммоль, 1 экв.) и концентрированную серную кислоту (7 мл) до $-5-0^{\circ}\text{C}$, после чего по каплям добавляли концентрированную азотную кислоту (1,03 г, 10,58 ммоль, 65%) в течение 10 минут. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при КТ. Выливали реакционную смесь в лед, экстрагировали ЭА (2×100 мл), промывали нас. водн. NH_4HCO_3 (1×30 мл) и соевым раствором (1×30 мл), сушили Na_2SO_4 и фильтровали через воронку Бюхнера, и концентрировали. Очищали неочищенные твердые вещества путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=30:1) с получением 1-бром-3-фтор-2-метил-4-нитробензола (1,67 г, выход 64%) в виде бледного желтоватого твердого вещества.

Стадия 2

В раствор 1-бром-3-фтор-2-метил-4-нитробензола (1,3 г, 5,56

ммоль) и 3-бром-1-фтор-2-метил-4-нитробензола (1,30 г, 5,56 ммоль) в смеси EtOH:DMCO=4:3 (60 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (195 мг, 0,278 ммоль) и N, N-диэтилэтанамин (1,12 г, 11,11 ммоль, 1,55 мл). Охлаждали смесь до 30°C, фильтровали через воронку Бюхнера через Целит и концентрировали при пониженном давлении, очищали путем препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА/2:1) с получением этил-3-фтор-2-метил-4-нитробензоата (140 мг, 0,616 ммоль, чистота 100%) в виде бледной желтоватой жидкости. ЖХМС: [M+N]⁺ = 228,1, время удерживания (10 мМ NH₄НСO₃) = 1,61 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь этил-3-фтор-2-метил-4-нитробензоата (140 мг, 0,616 ммоль), этил-3-фтор-2-метил-6-нитробензоата (140 мг, 0,616 ммоль) и ТЭА (125 мг, 1,23 ммоль) в диоксане (5 мл) в течение 1 часа при 90°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали путем препаративной ТСХ (гексаны/EtOAc=2:1) с получением целевого продукта этил-2-метил-4-нитро-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (18 мг, 61 ммоль, выход 9,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 295,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,83 мин.

Стадия 4

Перемешивали смесь этил-2-метил-4-нитро-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (34 мг, 116 ммоль) и Pd/C (10 мг, 0,082 ммоль) в EtOH (6 мл) при 26°C в течение 4 часов в атмосфере H₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме с получением целевого продукта этил-4-амино-2-метил-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (21 мг, 0,044 ммоль, выход 38,4%, чистота 55,9%) в виде бледно-желтой жидкости. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: [M+N]⁺ = 265,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,28 мин.

Стадия 5

Перемешивали смесь этил-4-амино-2-метил-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (21 мг, 0,079 ммоль), 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (15 мг, 0,095 ммоль) и пТСК·H₂O (7,6 мг, 0,040 ммоль) в MeCN (5 мл) в течение 1 часа при 60°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали путем

препаративной ВЭЖХ (10 мМ NH₄HCO₃) с получением целевого продукта этил-2-(хлорметил)-4-метил-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (24 мг, 0,074 ммоль, выход 93,6%) в виде бледно-белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 323,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,64 мин.

Стадия 6

Перемешивали смесь этил-2-(хлорметил)-4-метил-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-бензимидазол-5-карбоксилата (24 мг, 0,074 ммоль), 2-[(4-хлорфенил)метокси]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (15 мг, 0,031 ммоль, НС) и DIPEA (6 мг, 0,050 ммоль) в диоксане (3 мл) в течение 3 часов при 90°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакцию смесь в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc=20:1) с получением целевого продукта этил-2-[[4-[6-[(4-хлорфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-4-метил-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (23 мг, 0,027 ммоль, чистота 69,3%) в виде бледной желтоватой жидкости. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: [M+H]⁺ = 587,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 2,38 мин.

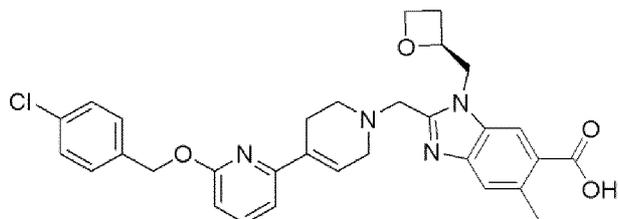
Стадия 7

Перемешивали смесь этил-2-[[4-[6-[(4-хлорфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-4-метил-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (23 мг, 0,039 ммоль) в H₂O (1,0 мл), MeOH (1,0 мл) и ТГФ (1,0 мл) в течение 18 часов при 28°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакцию смесь, добавляли воду (1 мл), доводили до pH=6 уксусной кислотой, экстрагировали ЭА (2×20 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали через воронку Бюхнера и концентрировали в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ (10 мМ NH₄HCO₃) с получением целевого продукта (S)-2-((6-((4-хлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-7-метил-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (5 мг, 0,010 ммоль, выход 24,7%, чистота 100%) в виде бледного белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 559,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,64 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (t, J=8, 7,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 5H), 7,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,74-

6,72 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,08-5,02 (m, 2H), 4,83 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,51 (dd, $J=8, 5,6$ Гц, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,10 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,74-2,66 (m, 3H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H).

(S)-2-((4-(6-(4-хлорбензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-5-метил-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 111)



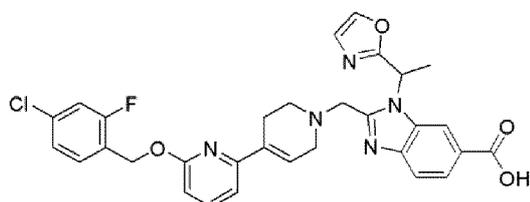
Соединение 111

Получали аналогично соединению 110.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 559,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,58 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,07-8,06 (ушир.s, 1H), 7,68 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=10,5$ Гц, 4H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,07 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,39-5,30 (m, 2H), 5,04-5,03 (ушир.s, 1H), 4,72 (dd, $J=14,8, 6,3$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,33 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,03 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,39 (dd, $J=13,4, 6,7$ Гц, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,72-2,71 (ушир.s, 2H), 2,59-2,58 (ушир.s, 3H), 2,37-2,36 (ушир.s, 1H).

2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(1-(оксазол-2-ил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 112)



Соединение 112

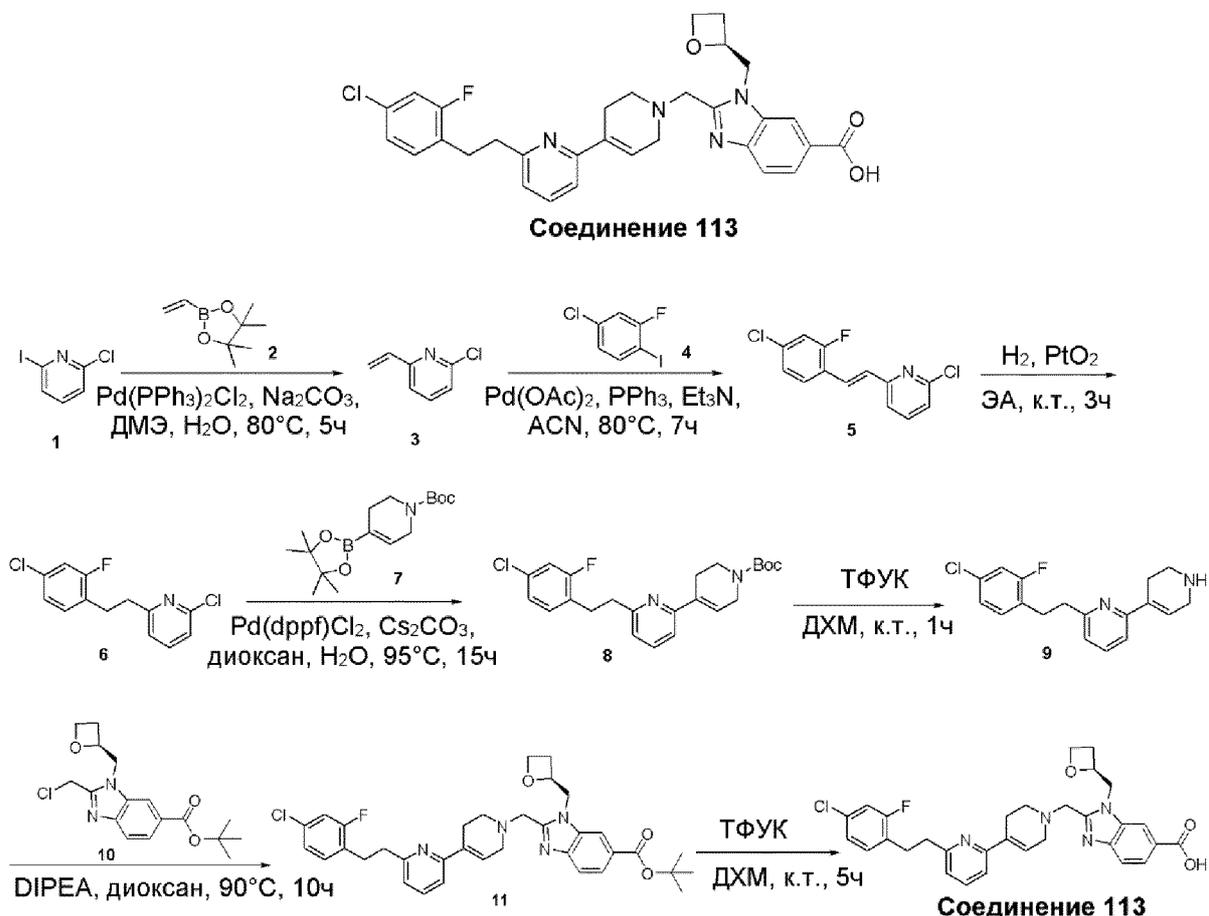
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 588,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,62 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,03 (s, 1H), 7,76 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=16,9, 9,2$ Гц, 2H), 7,54 (dd, $J=14,9, 8,2$ Гц, 2H), 7,47 (dd, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 7,07 (d, $J=7,5$ Гц,

1H), 6,79-6,66 (m, 2H), 6,44 (q, J=6,9 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,09 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,95 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,24 (d, J=16,3 Гц, 2H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,93 (d, J=7,0 Гц, 3H).

(S)-2-((6-(4-хлор-2-фторфенэтил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 113)



Стадия 1

Перемешивали смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (354 мг, 2,30 ммоль), 2-хлор-6-йодпиридина (500 мг, 2,09 ммоль), Na₂CO₃ (332 мг, 3,13 ммоль) и трифенилфосфин-дихлорпалладия (146 мг, 209 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (2,5 мл) и H₂O (0,5 мл) в течение 5 часов при 80 °С в круглодонной колбе в атмосфере N₂. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, фильтровали реакцию смесь и очищали фильтрат путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=50:1) с получением неочищенного продукта 2-хлор-6-винилпиридина (400 мг, неочищенный). ЖХМС: [M+H]⁺ = 140,3; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,83 мин.

Стадия 2

Перемешивали смесь 2-хлор-6-винилпиридина (400 мг, 2,87 ммоль), 4-хлор-2-фтор-1-йодбензола (588 мг, 2,29 ммоль), Et₃N (580 мг, 5,73 ммоль), Pd(OAc)₂ (64 мг, 0,287 ммоль) и PPh₃ (90 мг, 0,344 ммоль) в ACN (5 мл) в течение 7 часов при 80°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 2-хлор-6-[(E)-2-(4-хлор-2-фторфенил)винил]пиридина (180 мг, выход 18,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+N]⁺ = 268,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,40 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь 2-хлор-6-[(E)-2-(4-хлор-2-фторфенил)винил]пиридина (105 мг, 392 ммоль) и PtO₂ (9 мг, 39 ммоль) в ЭА (10 мл) в течение 3 часов при к.т. в круглодонной колбе в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 2-хлор-6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]пиридина (35 мг, выход 33,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 270,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,017 мин; чистота=100% (214 нм).

Стадия 4

Перемешивали смесь 2-хлор-6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]пиридина (25 мг, 0,093 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (57 мг, 0,185 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (7 мг, 0,009 ммоль) и Cs₂CO₃ (90 мг, 0,278 ммоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (0,8 мл) в течение 15 часов при 95°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=3:1) с получением целевого продукта трет-бутил-4-[6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,047 ммоль, выход 51,8%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+N]^+ = 417,3$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,99 мин; чистота=98,4% (254 нм).

Стадия 5

В раствор трет-бутил-4-[6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,048 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (0,4 мл). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 часа до тех пор, пока анализ ТСХ не указывал на завершение взаимодействия. Выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта 2-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (15 мг, неочищенный).

ЖХМС: $[M+N]^+ = 317,3$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,57 мин; чистота=94,0% (254 нм).

Стадия 6

Перемешивали смесь 2-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (15 мг, 0,047 ммоль), трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]-бензимидазол-5-карбоксилата (15,95 мг, 0,047 ммоль) и DIPEA (371 мг, 2,87 ммоль, 0,5 мл) в диоксане (3,5 мл) в течение 10 часов при 90°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия. Выпаривали растворитель и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=1:2) с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (10 мг, 0,016 ммоль, выход 34,2%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+N]^+ = 617,0$; время удерживания (10 мМ NH₄НСО₃) = 2,33 мин; чистота=88,6% (254 нм).

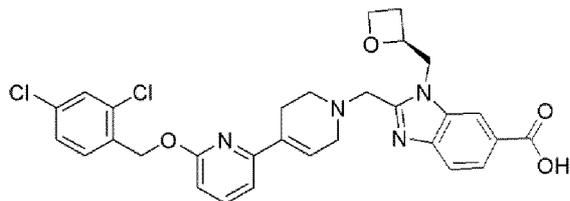
Стадия 7

В раствор трет-бутил-2-[[4-[6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (10 мг, 0,016 ммоль) в ДХМ (3 мл) медленно добавляли ТФУК (740 мг, 6,49 ммоль, 0,5 мл) при к.т. и перемешивали в течение 5 часов в атмосфере N₂. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, выпаривали ТФУК и ДХМ. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением 2-[[4-[6-[2-(4-хлор-2-фторфенил)этил]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-3-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (3,7 мг, 0,007 ммоль, выход 40,7%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС: $[M+N]^+ = 561,0$;

время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,58 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,22 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,17 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,68-6,63 (m, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,99 (dd, J=62,1, 13,5 Гц, 2H), 3,25-3,20 (m, 4H), 3,03-2,98 (m, 4H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H).

(S)-2-((6-((2,4-дихлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 114)



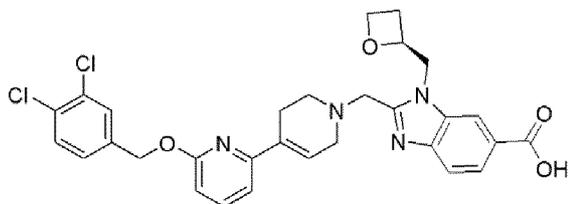
Соединение 114

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 579,1; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,50 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,32-8,29 (ушир. s, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,33 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,76-6,71 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,48 (dt, J=9,1, 5,9 Гц, 1H), 4,17 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,05 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,57-2,49 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3,4-дихлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 115)



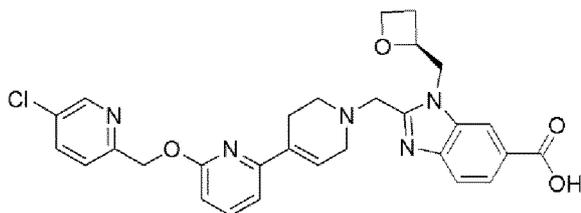
Соединение 115

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 579,2, время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,50 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,26-8,23 (ушир. *s*, 1H), 7,98 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,49 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,74-6,70 (m, 2H), 5,39 (*s*, 2H), 5,29-5,23 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,60-4,59 (m, 1H), 4,47 (dt, $J=9,1, 6,0$ Гц, 1H), 4,16 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 1H).

(S)-2-((6-((5-хлорпиридин-2-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 116)



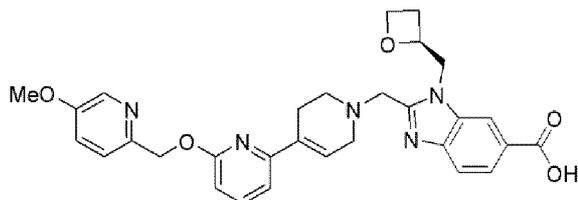
Соединение 116

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,30 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,51 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,35-8,31 (ушир. *s*, 1H), 7,99 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,51 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,68-6,63 (ушир. *s*, 1H), 5,48 (*s*, 2H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,72 (dd, $J=15,3, 2,4$ Гц, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,47 (dt, $J=9,2, 6,0$ Гц, 1H), 4,17 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H).

(S)-2-((6-((5-метоксипиридин-2-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 117)



Соединение 117

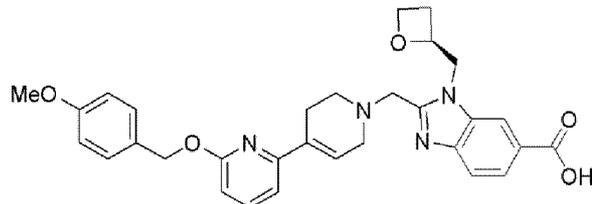
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542,1$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,40

МИН.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (dd, $J=2,8, 0,7$ Гц, 1H), 8,24-8,21 (ушир. s, 1H), 7,80 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,6, 2,8$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,76-6,71 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=15,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,64 (dd, $J=15,2, 2,7$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J=13,6, 7,7$ Гц, 1H), 4,36 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (dd, $J=11,9, 5,2$ Гц, 1H), 2,48-2,30 (m, 3H).

(S)-2-((6-((4-метоксибензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 118)



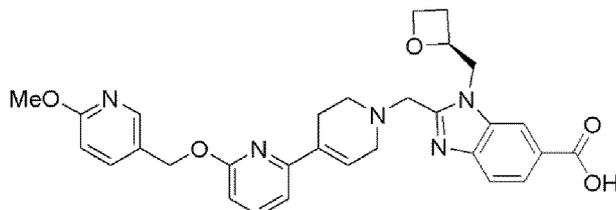
Соединение 118

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,45 МИН.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,31 (ушир. s, 1H), 7,99 (dd, $J=1,2, 6,8$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,02 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 6,72-6,78 (m, 1H), 6,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,23-5,26 (m, 1H), 4,88 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,72 (dd, $J=2,8$ Гц, 12,4 Гц, H), 4,59-4,65 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,04-4,19 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,21-3,32 (m, 2H), 2,48-2,28 (m, 6H).

(S)-2-((6-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 119)



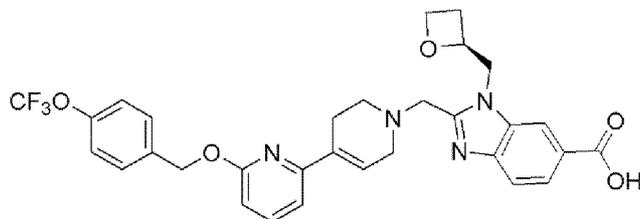
Соединение 119

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 542,1$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,43 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,24-8,21 (ушир.s, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,07 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,80-6,76 (ушир.s, 1H), 6,69 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,79 (dd, $J=15,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,65 (dd, $J=15,1, 2,7$ Гц, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,36 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-((4-(трифторметокси)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 120)

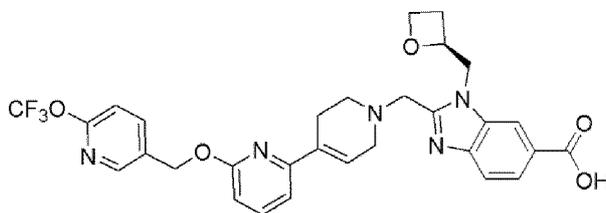


Соединение 120

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 595,2$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,48 мин.

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-((6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 121)



Соединение 121

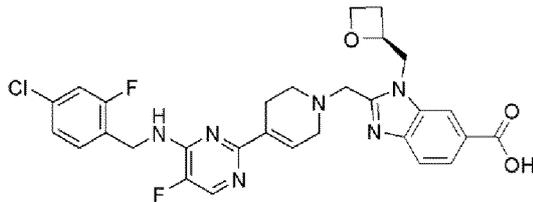
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 596,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,47 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,47 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (dd, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=16,2, 8,2$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=7,5$

Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,1 Гц, 2H), 5,43 (ушир. s, 2H), 5,07 (qd, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=15,1, 2,5 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,92 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,21 (dd, J=24,1, 6,4 Гц, 4H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,65 (m, J=16,2, 8,7, 5,6 Гц, 1H), 2,40 (m, J=15,9, 11,1, 7,1 Гц, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензиламино)-5-фторпиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 122)



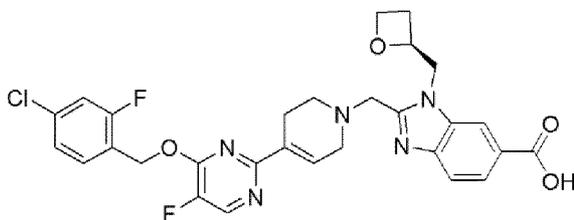
Соединение 122

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 581,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,41 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26-8,25 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,22-8,19 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,14-8,13 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,82-7,79 (dd, J₁=8,4 Гц, J₂=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,24-7,22 (dd, J₁=8,0 Гц, J₂=1,6 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,65-4,59 (m, 3H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,06-4,03 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,89-3,86 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,42-2,36 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 123)



Соединение 123

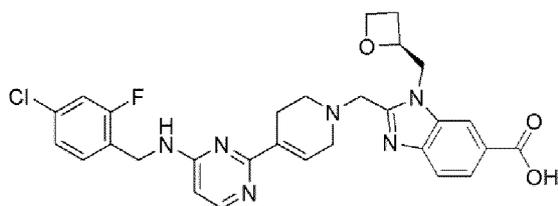
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 582,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,53 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,59-8,58 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,26

(s, 1H), 7,82-7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,53-7,50 (dd, J1=10,0 Гц, J2=2,0 Гц, 1H), 7,35-7,33 (dd, J1=8,4 Гц, J2=2,0 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,09-5,03 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,67-4,62 (dd, J1=15,2 Гц, J2=2,4 Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,10-4,06 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,94-3,91 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,76-2,73 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,41-2,37 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-((4-хлор-2-фторбензил)амино)пиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 124)



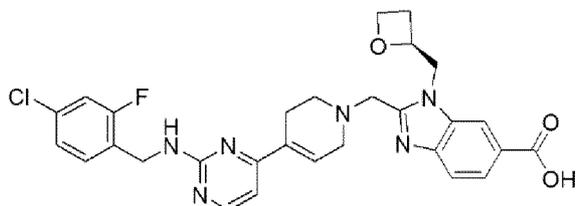
Соединение 124

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 563,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,37 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (s, 1H), 7,88 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,29 (d, J=6,1 Гц, 1H), 5,13 (dt, J=7,0, 4,9 Гц, 1H), 4,79-4,70 (m, 3H), 4,64-4,47 (m, 4H), 4,36 (dt, J=9,1, 5,9 Гц, 1H), 4,07 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,94 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 3H), 2,53 (ушир.s, 2H), 2,47-2,33 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-((4-хлор-2-фторбензил)амино)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 125)



Соединение 125

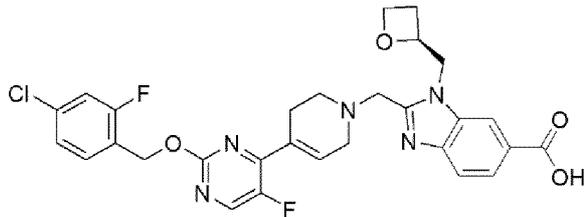
Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 562,9$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,24 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27-8,18 (m, 2H), 7,81 (d, J=8,4

Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 (t, J=8,2 Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,84-6,69 (m, 2H), 5,05 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,78 (dd, J=15,2, 7,2 Гц, 1H), 4,63 (d, J=14,9 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=20,0, 6,6 Гц, 3H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,05 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,90 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,17 (ушир. s, 2H), 2,77-2,59 (m, 3H), 2,46-2,33 (m, 3H).

(S)-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 126)



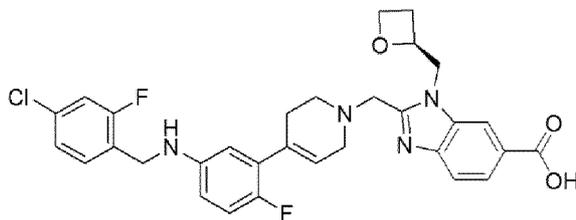
Соединение 126

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 582,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,52 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26 (s, 1H), 8,04-8,02 (t, J=4,4 Гц, 1H), 7,71-7,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,39-7,35 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,35-5,26 (m, 1H), 5,11-5,10 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,29-4,24 (d, J=18,8 Гц, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,18-2,14 (t, J=7,6 Гц, 1H), 1,96-1,91 (t, J=9,2 Гц, 3H), 1,62-1,53 (m, 1H), 0,87-0,72 (m, 2H).

(S)-2-((4-(5-((4-хлор-2-фторбензил)амино)-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 127)



Соединение 127

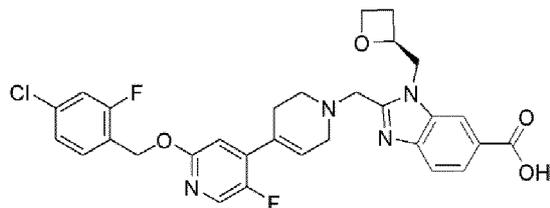
Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 579,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,56 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 1H),

6,87 (dd, $J=11,0$, 8,8 Гц, 1H), 6,46 (dd, $J=28,8$, 6,4 Гц, 2H), 6,13 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,78 (dd, $J=15,1$, 7,0 Гц, 1H), 4,65 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,25 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,04 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,14 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 2,69 (d, $J=11,2$ Гц, 3H), 2,37 (s, 3H).

(S)-2-((2'-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-5'-фтор-3,6-дигидро-[4,4'-бипиридин]-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 128)



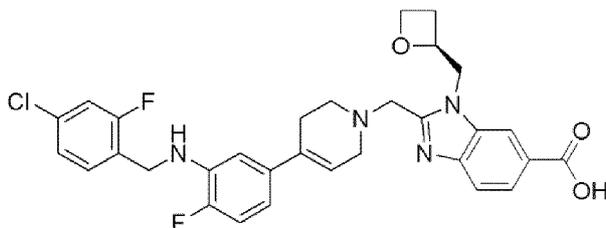
Соединение 128

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 581,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,40 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=1,6$, 6,8 Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J=8,4$, 8 Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=2$, 7,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=1,6$, 6,4 Гц, 1H), 6,87 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,29 (ушир. s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,09 (qd, $J=2,8$, 4,8 Гц, 1H), 4,81 (dd, $J=7,2$, 8,4 Гц, 1H), 4,66 (dd, $J=2,4$, 12,8 Гц, 1H), 4,49 (q, $J=6,4$, 7,2 Гц, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,07 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,45 (ушир. s, 2H), 2,42-2,37 (m, 1H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)амино)-4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 129)



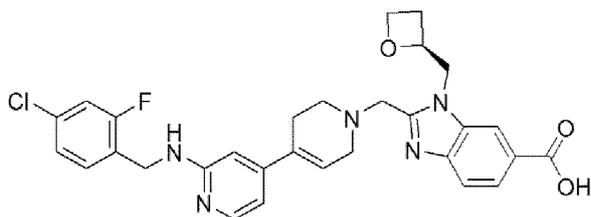
Соединение 129

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 578,9$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,39 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,03 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=10,1, 9,1, 1,9$ Гц, 2H), 6,95 (dd, $J=11,6, 8,3$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J=16,1, 7,5, 2,0$ Гц, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,99 (ушир.s, 2H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,74 (dd, $J=15,4, 2,5$ Гц, 1H), 4,66 (dd, $J=13,9, 7,9$ Гц, 1H), 4,54-4,48 (m, 2H), 4,19 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,22 (d, $J=28,7$ Гц, 2H), 2,87 (ушир.s, 2H), 2,78 (dd, $J=14,2, 9,8, 5,8$ Гц, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,50 (ушир.s, 2H).

(S)-2-((2'-((4-хлор-2-фторбензил)амино)-3,6-дигидро-[4,4'-бипиридин]-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 130)



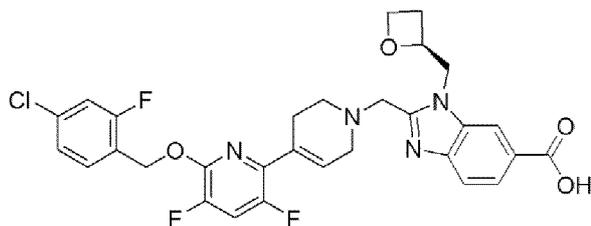
Соединение 130

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,27 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (ушир.s, 1H), 7,87 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,23 (dd, $J=2, 6,4$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=6, 5,6$ Гц, 1H), 6,61 (t, $J=4, 1,2$ Гц, 1H), 6,51 (ушир.s, 1H), 6,29 (ушир.s, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,81 (dd, $J=7, 2,8$ Гц, 1H), 4,66 (dd, $J=1,6, 13,2$ Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 3H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,06 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,66 (dd, $J=6,4, 4,8$ Гц, 1H), 2,43-2,38 (m, 3H).

(S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 131)



Соединение 131

Получали аналогично соединению 19.

(381 мг, 2,76 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) в течение 5 часов при 90°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=10:1) с получением *трет*-бутил-4-(5-бром-2,4-дифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (180 мг, чистота 48%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,39 мин.

Стадия 2

Перемешивали смесь *трет*-бутил-4-(5-бром-2,4-дифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (180 мг, 0,481 ммоль), (4-хлор-2-фторфенил)метанола (77 мг, 0,481 ммоль), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина (11 мг, 0,048 ммоль), йодида меди (I) (4 мг, 0,024 ммоль) и карбоната дицезия (235 мг, 0,721 ммоль) в толуоле (5 мл) в течение 16 часов при 110°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта *трет*-бутил-4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (15 мг, выход 6,3%, чистота 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+N-56]⁺ = 398,0; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 2,10 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь *трет*-бутил-4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (16 мг, 33 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (740 мг, 6,49 ммоль, 0,5 мл) в ДХМ (3 мл) в течение 2 часов при 30°C в круглодонной колбе до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали объединенные органические слои в вакууме с получением целевого продукта 4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридина (8 мг, выход 68,4%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+N]⁺ = 354,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,59 мин.

Стадия 4

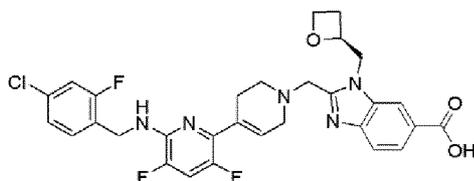
Перемешивали смесь 4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-

дифторфенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридина (10 мг, 28 ммоль), трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (14 мг, 42 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (9 мг, 71 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в течение 16 часов при 80°C в круглодонной колбе в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (3 мг, выход 16,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 654,0; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 2,46 мин.

Стадия 5

Перемешивали смесь трет-бутил-2-[[4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-бензимидазол-5-карбоксилата (3 мг, 5 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (3 мг, 26 ммоль) в ДХМ (2 мл) в течение 2 часов при 30°C в круглодонной колбе до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 2-[[4-[5-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2,4-дифторфенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-бензимидазол-5-карбоновой кислоты (0,1 мг, чистота 71%, выход 3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 598,0; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,62 мин.

(S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензиламино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 133)



Соединение 133

Получали аналогично соединению 61.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 598,2; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,37 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33-7,37 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,21-7,26 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,38 (ушир.s, 1H), 5,22-5,27 (m, 1H), 4,85-4,90 (m, 1H), 4,60-4,73 (m, 4H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,00-4,16 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 3H), 2,48-2,54 (m, 3H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-((3-(трифторметил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 134)



Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 579,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,48 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,75 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=14,6, 8,0$ Гц, 3H), 7,60 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,79-6,70 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,06 (qd, $J=7,3, 2,8$ Гц, 1H), 4,80 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=15,2, 2,6$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J=13,7, 7,7$ Гц, 1H), 4,36 (m, $J=9,0, 6,0$ Гц, 1H), 4,06 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,25-3,13 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,65 (m, $J=16,2, 8,6, 5,5$ Гц, 1H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,39 (m, $J=15,9, 11,2, 7,1$ Гц, 1H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-((2-(трифторметил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 135)

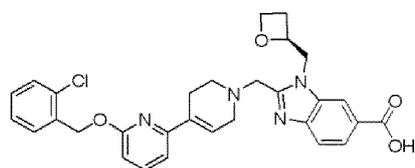


Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 579,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,47 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,83–7,75 (m, 2H), 7,74–7,63 (m, 4H), 7,54 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,05 (qd, $J=7,3, 2,8$ Гц, 1H), 4,79 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,64 (dd, $J=15,2, 2,6$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J=13,6, 7,7$ Гц, 1H), 4,35 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,05 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,24–3,12 (m, 2H), 2,72 (m, $J=9,4, 4,7$ Гц, 2H), 2,64 (m, $J=14,8, 8,0, 4,9$ Гц, 1H), 2,48 (ушир.s, 2H), 2,39 (m, $J=15,9, 11,2, 7,1$ Гц, 1H).

(S)-2-((6-((2-хлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 136)



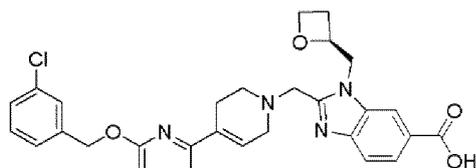
Соединение 136

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,70 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27–8,19 (ушир.s, 1H), 7,81 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,67–7,62 (m, 1H), 7,58–7,54 (m, 1H), 7,51–7,47 (m, 1H), 7,38–7,33 (m, 2H), 7,09 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,78–6,72 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,10–5,03 (m, 1H), 4,84–4,73 (m, 1H), 4,68–4,60 (m, 1H), 4,50–4,41 (m, 1H), 4,39–4,28 (m, 1H), 4,06 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,25–3,20 (m, 2H), 2,77–2,70 (m, 2H), 2,68–2,66 (m, 1H), 2,42–2,36 (m, 2H), 2,34–2,31 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3-хлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 137)



Соединение 137

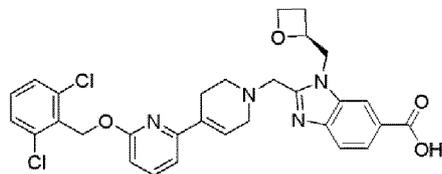
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,70

МИН.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,214-8,19 (ушир. s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,53-7,49 (ушир. s, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,08 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,77-6,70 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=15,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,63 (dd, $J=15,1, 2,7$ Гц, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,06 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 3H).

(S)-2-((6-((2,6-дихлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 138)



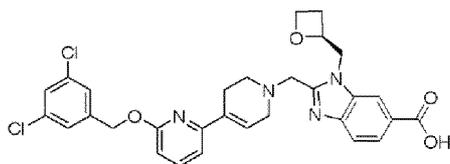
Соединение 138

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 579,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,60 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28-8,23 (ушир. s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,11 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,86-6,79 (ушир. s, 1H), 6,71 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,81 (dd, $J=15,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,66 (dd, $J=15,2, 2,6$ Гц, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,37 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3,5-дихлорбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 139)



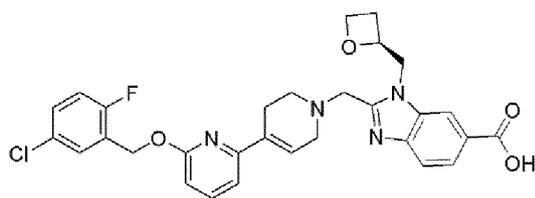
Соединение 139

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 579,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,66 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26-8,15 (ушир. s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,69 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56-7,45 (m, 3H), 7,08 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,74-6,67 (ушир. s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,79 (dd, $J=15,3, 7,2$ Гц, 1H), 4,64 (dd, $J=15,1, 2,4$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J=13,7, 7,6$ Гц, 1H), 4,36 (dt, $J=8,9, 5,9$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H).

(S)-2-((6-((5-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 140)



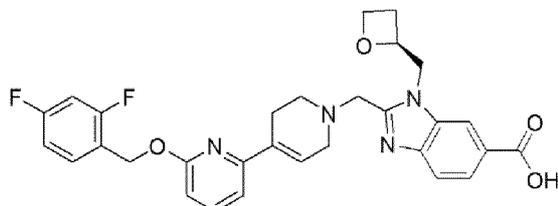
Соединение 140

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563,0$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,59 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H) 6,68 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H).

(S)-2-((6-((2,4-дифторбензил)окси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 141)



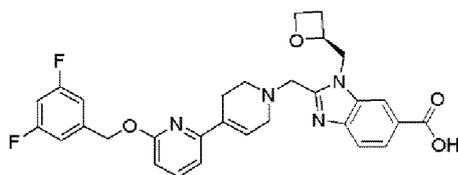
Соединение 141

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 547,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,56 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (ушир. s , 1H), 7,82 (dd, $J=1,2$, 7,2 Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,62 (dd, $J=8,4$, 7,2 Гц, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,76 (ушир. s , 1H), 6,72 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,38 (s , 2H), 5,07 (dd, $J=4,8$, 2,4 Гц, 1H), 4,83 (dd, $J=7,2$, 8 Гц, 1H), 4,67 (dd, $J=2$, 12,4 Гц, 1H), 4,49 (dd, $J=7,2$, 6,4 Гц, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,09 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3,5-дифторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 142)



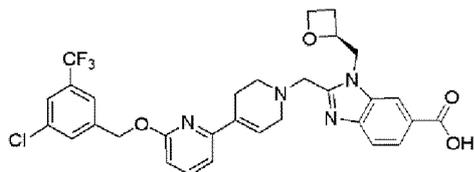
Соединение 142

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 547,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,63 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (s , 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 3H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 6,72 (s , 1H), 5,39 (s , 2H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3-хлор-5-(трифторметил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 143)



Соединение 143

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 613,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,70 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (s , 1H), 7,86-7,78 (m, 4H),

7,74-7,61 (m, 2H), 7,09 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,11-3,88 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,40 (m, 1H).

(S)-2-((6-((2-хлор-4-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 144)



Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 563,3$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,68 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,75-6,70 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,28-5,21 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=13,6$ Гц, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 1H).

(S)-2-((6-((3,4-дифторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 145)



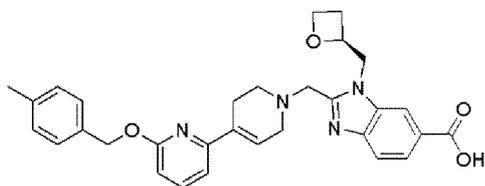
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 546,9$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,36 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,08 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,75-6,73 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,44-2,38

(m, 1H).

(S)-2-((6-((4-метилбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 146)



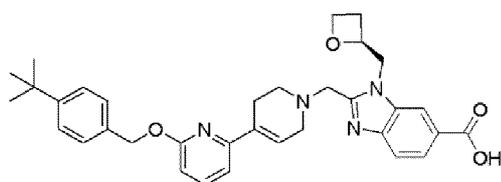
Соединение 146

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 525,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,57 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06-8,03 (ушир.s, 1H), 7,78 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,66 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,78-6,74 (ушир.s, 1H), 6,69 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,09-5,03 (m, 1H), 4,71 (dd, $J=15,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,47 (dd, $J=13,5, 7,9$ Гц, 1H), 4,36 (dt, $J=11,9, 6,0$ Гц, 1H), 4,03 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 3,25-3,13 (m, 3H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,46-2,36 (d, $J=8$ Гц, 2H), 2,28 (s, 3H).

(S)-2-((6-((4-(трет-бутил)бензил)окси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 147)



Соединение 147

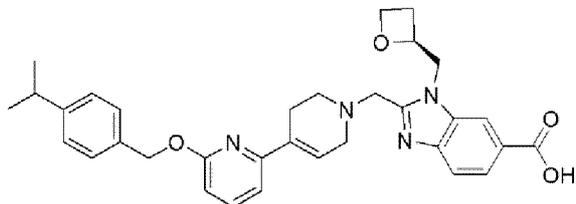
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 567,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,70 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25-8,21 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,38-7,34 (ушир.s, 4H), 7,06 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,78-6,74 (ушир.s, 1H), 6,69 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,07 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,79-2,70 (m,

2H), 2,69-2,63 (m, $J=16,4$ Гц, 1H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 1,26 (s, 9H).

(S)-2-((6-((4-изопропилбензил)окси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 148)



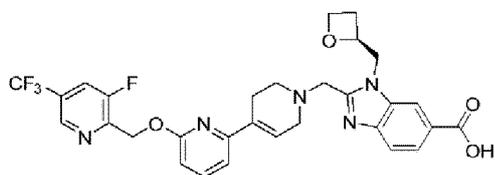
Соединение 148

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 553,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,56 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,23-8,18 (ушир.s, 1H), 7,80 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,59 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,22 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,06 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,79-6,73 (ушир.s, 1H), 6,69 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=15,1, 7,3$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=13,7, 7,5$ Гц, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,06 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 2H), 1,18 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

(S)-2-((6-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 149)



Соединение 149

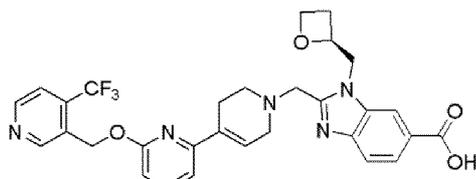
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 598,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,51 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,83-8,79 (ушир.s, 1H), 8,35 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,28-8,24 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=16,3, 8,3$ Гц, 2H), 7,07 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,77

(d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,63-6,57 (ушир.s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,08-5,00 (m, 1H), 4,79 (dd, $J=15,3, 7,4$ Гц, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,46 (dd, $J=13,6, 7,8$ Гц, 1H), 4,35 (dt, $J=9,1, 5,9$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 3H), 2,44-2,34 (m, 3H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 150)



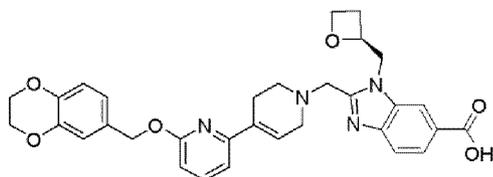
Соединение 150

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 580,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,43 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,97-8,95 (ушир.s, 1H), 8,82 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,26-8,23 (ушир.s, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,71 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,73-6,68 (ушир.s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,79 (dd, $J=15,3, 7,3$ Гц, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,46 (dd, $J=13,6, 7,7$ Гц, 1H), 4,36 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 3H).

(S)-2-((6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 151)



Соединение 151

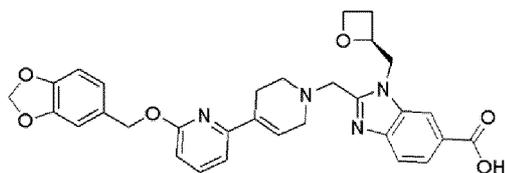
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 569,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,46 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,66 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,05 (t, $J=7,7$ Гц,

1H), 6,93 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,25 (d, J=10,7 Гц, 2H), 5,07 (dt, J=7,0, 4,6 Гц, 1H), 4,80 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,65 (dd, J=15,1, 2,6 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=13,6, 7,7 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 4,28-4,16 (m, 4H), 4,07 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,92 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,24 (d, J=10,2 Гц, 2H), 2,73 (d, J=17,8 Гц, 2H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,52 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H).

(S)-2-((6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 152)



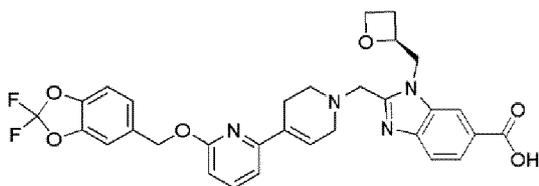
Соединение 152

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 555,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,34 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,06 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,07 (qd, J=7,3, 2,8 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=15,2, 7,3 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=15,2, 2,6 Гц, 1H), 4,47 (dt, J=14,2, 7,1 Гц, 1H), 4,36 (dt, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,92 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,24 (d, J=9,6 Гц, 2H), 2,79-2,60 (m, 3H), 2,53 (d, J=5,9 Гц, 2H), 2,39 (dd, J=21,7, 13,3, 7,5 Гц, 1H).

(S)-2-((6-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 153)



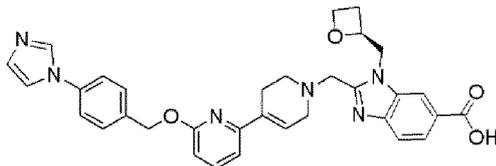
Соединение 153

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 591,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,62 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,80-6,68 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,07 (d, $J=14,6$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (d, $J=54,7$ Гц, 2H), 2,40 (s, 2H).

(S)-2-((6-((4-(1H-имидазол-1-ил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 154)



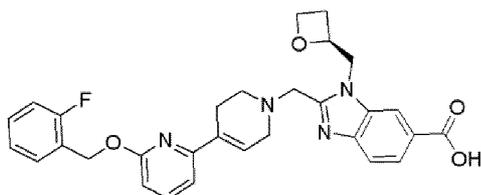
Соединение 154

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 577,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,57 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,29-8,22 (ушир.s, 1H), 8,17-8,07 (ушир.s, 1H), 7,80 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,76-7,72 (ушир.s, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,52 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,80-6,76 (ушир.s, 1H), 6,74 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,75 (dd, $J=15,2, 7,1$ Гц, 1H), 4,61 (dd, $J=15,1, 2,8$ Гц, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,35 (dt, $J=8,9, 5,9$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H).

(S)-2-((6-((2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 155)



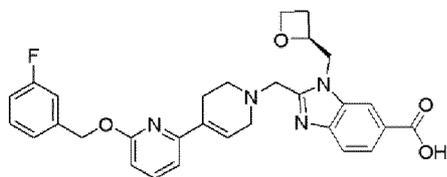
Соединение 155

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 529,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,47 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,53 (td, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,08 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,78-6,69 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,80 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,65 (dd, $J=15,1, 2,6$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J=13,6, 7,7$ Гц, 1H), 4,36 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,24 (dd, $J=27,8, 17,7$ Гц, 4H), 2,75 (ушир.s, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,39 (m, $J=21,3, 8,7$ Гц, 1H).

(S)-2-((6-((3-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 156)



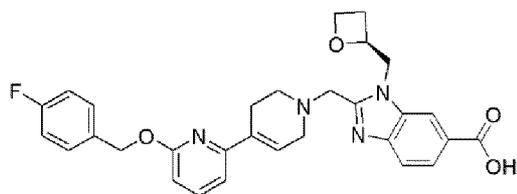
Соединение 156

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 529,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,54 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,32-8,31 (ушир.s, 1H), 7,98 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,74-7,55 (m, 2H), 7,34 (dd, $J=13,8, 7,9$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=27,8, 8,8$ Гц, 2H), 7,08-6,93 (m, 2H), 6,70 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,24 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,85-4,84 (ушир.s, 1H), 4,72 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 4,62 (dd, $J=14,3, 7,2$ Гц, 1H), 4,46 (dt, $J=11,7, 5,9$ Гц, 1H), 4,17 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,85 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,74 (dd, $J=17,0, 8,5$ Гц, 1H), 2,64-2,63 (ушир.s, 2H), 2,51 (dd, $J=17,6, 8,5$ Гц, 1H).

(S)-2-((6-((4-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 157)



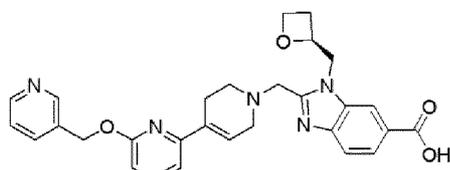
Соединение 157

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 529,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,54 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,23-8,19 (ушир. s, 1H), 7,80 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=8,6, 5,7$ Гц, 2H), 7,18 (t, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,07 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,77-6,73 (ушир. s, 1H), 6,71 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=15,4, 7,1$ Гц, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,46 (dd, $J=13,8, 7,6$ Гц, 1H), 4,36 (dt, $J=11,8, 5,9$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,26-3,16 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-(пиридин-3-илметокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 158)



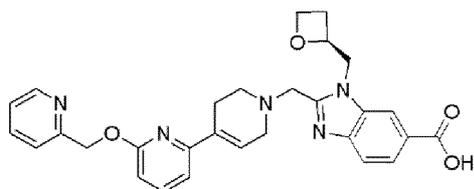
Соединение 158

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 512,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,32 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,253 (ушир. s, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,08 (d, $J=4$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=8$ Гц, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,64 (dd, $J=2,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,45 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,07 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,73 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 3H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-(пиридин-2-илметокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 159)



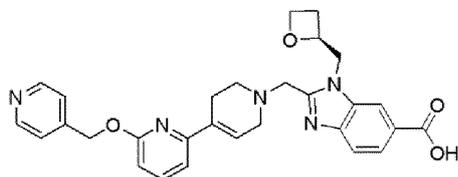
Соединение 159

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 512,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,33 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,56-8,52 (m, 1H), 8,26-8,22 (ушир.s, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,70 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,08 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,67 (ушир.s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,53 (dd, $J=2,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,05 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,43 -2,38 (m, 1H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-(пиридин-4-илметокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 160)



Соединение 160

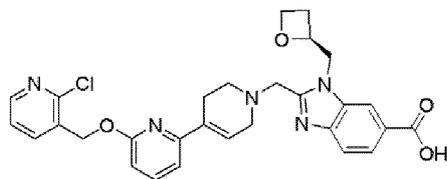
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 512,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,32 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,53 (dd, $J=1,6, 1,6$ Гц, 2H), 8,22 (ушир.s, 1H), 7,80 (dd, $J=1,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,08 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,68 (ушир.s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,62 (dd, $J=2,8, 2,8$ Гц, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,05 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,71 (d, $J=6$ Гц, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,47 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H).

(S)-2-((6-((2-метилпиридин-3-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 161)

[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 163)



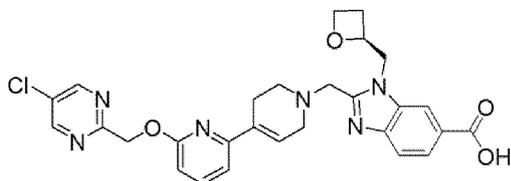
Соединение 163

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 545,8$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,23 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=7,6, 4,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,11 (dd, $J=13,7$ Гц, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 1H).

(S)-2-((6-((5-хлорпиримидин-2-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 164)



Соединение 164

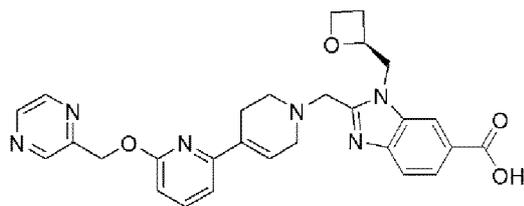
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 547,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,31 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,89 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,76 (dd, $J=15,4, 7,3$ Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,45 (dd, $J=13,6, 7,7$ Гц, 1H), 4,34 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,03 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,88 (t, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 3H), 2,39 (dd, $J=17,9, 9,3$ Гц, 1H), 2,30 (s, 2H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-(пирозин-2-илметокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1Н-

бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 165)



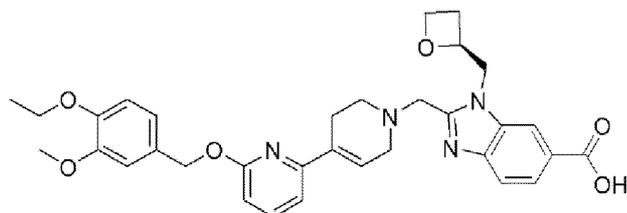
Соединение 165

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 513,3$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,30 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,57 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,26-8,22 (ушир.s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,68-6,64 (ушир.s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,63 (dd, $J=15,2, 2,7$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J=13,7, 7,7$ Гц, 1H), 4,35 (dt, $J=9,0, 6,0$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 1H).

(S)-2-((6-((4-этокси-3-метоксибензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 166)



Соединение 166

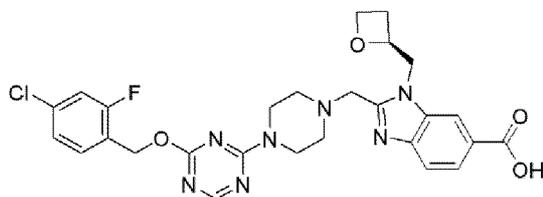
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 585,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,46 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,23-8,18 (ушир.s, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,06 (dd, $J=8,0, 4,6$ Гц, 2H), 6,96 (dd, $J=8,2, 1,7$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,81-6,77 (ушир.s, 1H), 6,69 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=13,6, 7,6$ Гц, 1H), 4,36 (dt, $J=8,7, 5,9$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 4,01-3,89 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,45-2,38 (m,

1H), 1,30 (t, J=7,0 Гц, 3H).

(S)-2-((4-(4-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-1,3,5-триазин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 167)



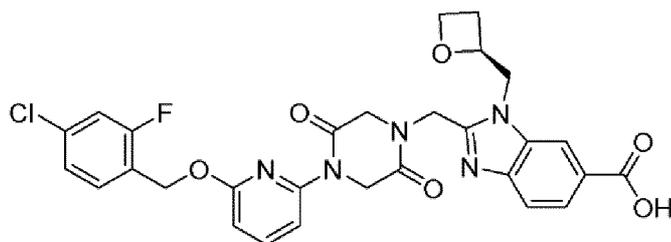
Соединение 167

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 568,2$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,43 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,39-8,37 (ушир.s, 1H), 8,27-8,22 (ушир.s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,50 (dd, J=10,0, 1,9 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,78 (dd, J=15,2, 7,1 Гц, 1H), 4,64 (d, J=12,9 Гц, 1H), 4,49 (dd, J=14,0, 7,5 Гц, 1H), 4,37 (dt, J=8,7, 5,8 Гц, 1H), 3,97 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,84-3,74 (m, 5H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 3H), 2,47-2,32 (m, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-хлор-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-диоксопиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 168)



Соединение 168

Получали аналогично соединению 55.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 594,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,48 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,87-7,85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,43-7,39 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,67-6,65 (dd, J1=7,2 Гц, J2=0,8 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,14-5,11 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,81-4,76 (m, 3H), 4,66-4,50 (m, 4H), 4,43-4,41 (m, 1H), 2,83-2,78 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,51-2,46 (t, J=8,4 Гц, 1H).

(S)-2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 169)

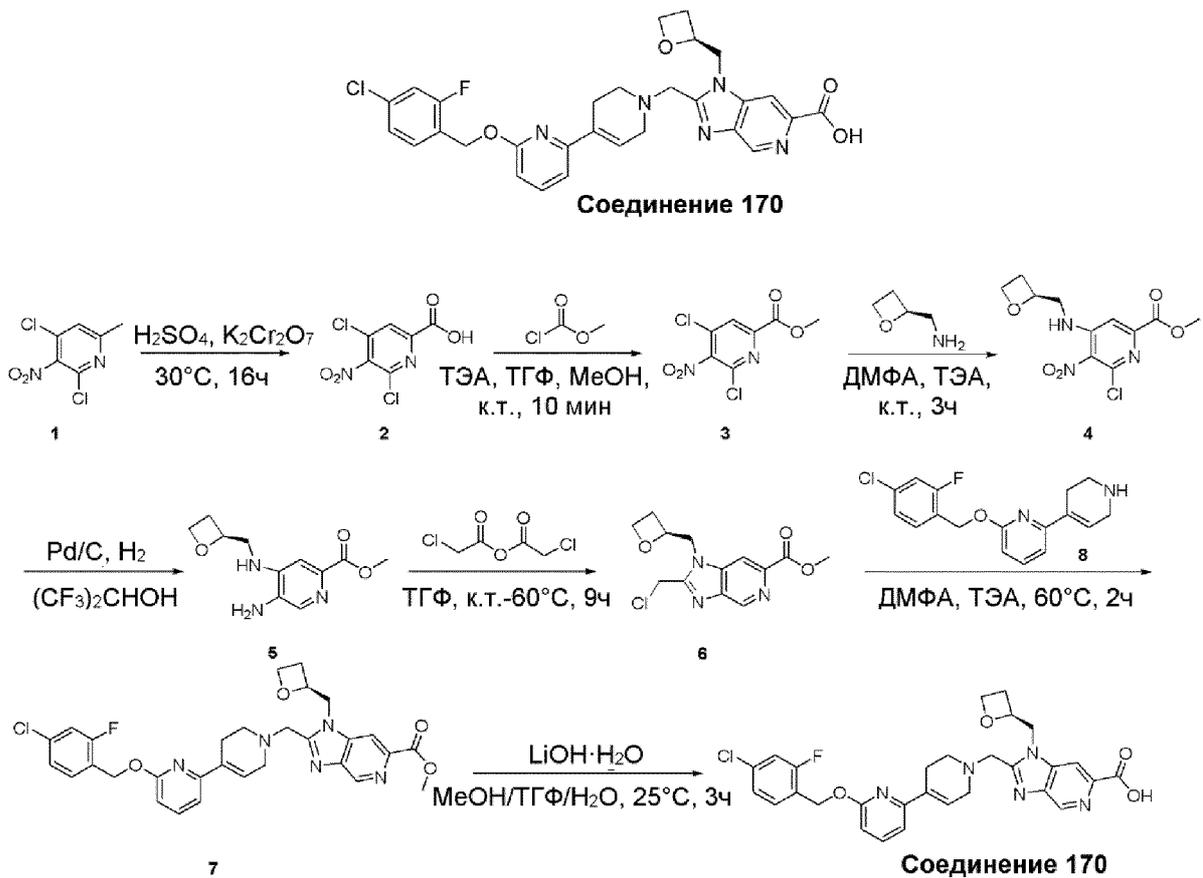


Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 565,1$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,80 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,13 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,68 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,55 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=10,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,81-6,68 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,21-5,07 (m, 1H), 4,83 (dd, $J=14,6, 6,5$ Гц, 1H), 4,70 (dd, $J=14,7, 3,9$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=14,5, 7,0$ Гц, 1H), 4,35 (dd, $J=14,8, 6,1$ Гц, 1H), 4,08 (dd, $J=37,5, 13,6$ Гц, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,75 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,43 (s, 1H).

(S)-2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-6-карбоновая кислота (соединение 170)



Стадия 1

Стадия 1

В смесь 2,4-дихлор-6-метил-3-нитропиридина (1,0 г, 4,83 ммоль) в H_2SO_4 (3 мл) добавляли оксидо-(оксидо(диоксо)хром)оксидиоксо-хром дикалия (дихромат калия, 1,92 г, 6,52 ммоль) и перемешивали в течение 24 часов при 30°C . Затем добавляли реакционную смесь в лед и перемешивали в течение 20 минут, и фильтровали, промывали водой (10 мл), сушили с получением 4,6-дихлор-5-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,14 ммоль, выход 83,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,75 мин.

Стадия 2

Растворяли 4,6-дихлор-5-нитропиридин-2-карбоновую кислоту (900 мг, 3,72 ммоль) в смеси метанол/ТГФ (10 мл/10 мл), добавляли N, N-диэтилэтанамин (3,77 г, 37,22 ммоль, 5,19 мл) и метилкарбонохлоридат (2,11 г, 22,33 ммоль) во льду и перемешивали полученную смесь в течение 10 минут. После завершения взаимодействия добавляли воду и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Промывали органический слой насыщенным водным

раствором хлорида аммония, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии (ЭА:ПЭ=градиент 0-70%) с получением метил-4,6-дихлор-5-нитропиридин-2-карбоксилата (900 мг, 3,51 ммоль, выход 94,4%). ЖХМС: $[M+H]^+ = 250,9$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,95 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь [(2S)-оксетан-2-ил]метанамина (347 мг, 1,20 ммоль), метил-4,6-дихлор-5-нитропиридин-2-карбоксилата (300 мг, 1,20 ммоль) и N,N-диэтилэтанамина (363 мг, 3,59 ммоль) в ДМФА (5 мл) в течение 2 часов при 15°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия. В смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением метил-6-хлор-5-нитро-4-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]пиридин-2-карбоксилата (145 мг, 0,336 ммоль, выход 28,2%, чистота 70%). ЖХМС: $[M+H]^+ = 302,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,76 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (dd, J=11,9, 6,2 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,89 (t, J=11,5 Гц, 1H), 4,53-4,24 (m, 2H), 3,88 (d, J=7,6 Гц, 3H), 3,56 (dd, J=15,5, 10,7 Гц, 2H), 2,63 (dt, J=14,7, 8,0 Гц, 1H), 2,45 (dd, J=10,9, 6,9 Гц, 1H).

Стадия 4

Перемешивали смесь метил-6-хлор-5-нитро-4-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]пиридин-2-карбоксилата (130 мг, 302 ммоль) и палладия (64,20 мг, 603 ммоль) в $(CF_3)_2CHOH$ (10 мл) в течение 16 часов при 15°C в атмосфере H_2 . Фильтровали реакцию смесь и концентрировали с получением целевого продукта метил-5-амино-4-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]пиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0,295 ммоль). ЖХМС: $[M+H]^+ = 238,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,42 мин.

Стадия 5

В раствор метил-5-амино-4-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]пиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0,295 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) по частям добавляли раствор (2-хлорацетил)-2-хлорацетата (76 мг, 442 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем грели при 60°C в течение 24 часов. Анализ

ЖХМС указывал на сохранение исходного вещества. В реакционную смесь добавляли раствор (2-хлорацетил)-2-хлорацетата (76 мг, 0,443 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) и перемешивали в течение 24 часов при 80°C. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры и выпаривали половину растворителя при пониженном давлении. Разбавляли полученный раствор EtOAc (30 мл) и обрабатывали водн. NaHCO₃ (10 мл). Перемешивали двухфазную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Отделяли органический слой и экстрагировали водн. слой EtOAc (30 мл×2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-(хлорметил)-1-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (80 мг, 0,189 ммоль, выход 64,2%). ЖХМС: [M+N]⁺ = 296,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,48 мин.

Стадия 6

В перемешиваемый раствор метил-2-(хлорметил)-1-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (80 мг, 0,189 ммоль) и 2-[[(4-хлор-2-фторфенил)-метокси]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (60 мг, 0,189 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли N, N-диэтилэтанамин (57 мг, 0,568 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 часа вплоть до завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой EtOAc (2×20 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (15 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного метил-2-[[(4-[[6-[[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-1-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (100 мг, 0,107 ммоль, выход 56,6%, чистота 62%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: [M+N]⁺ = 578,1, время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 2,17 мин.

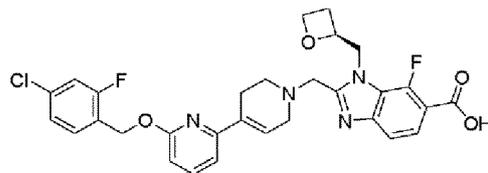
Стадия 7

В перемешиваемый раствор метил-2-[[(4-[[6-[[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-1-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (100 мг, 0,107 ммоль) в ТГФ (1 мл), метаноле (1 мл), воде (1 мл) при 60°C добавляли моногидрат гидроксида лития (17 мг, 0,405 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 часа вплоть до завершения взаимодействия, о котором судили по

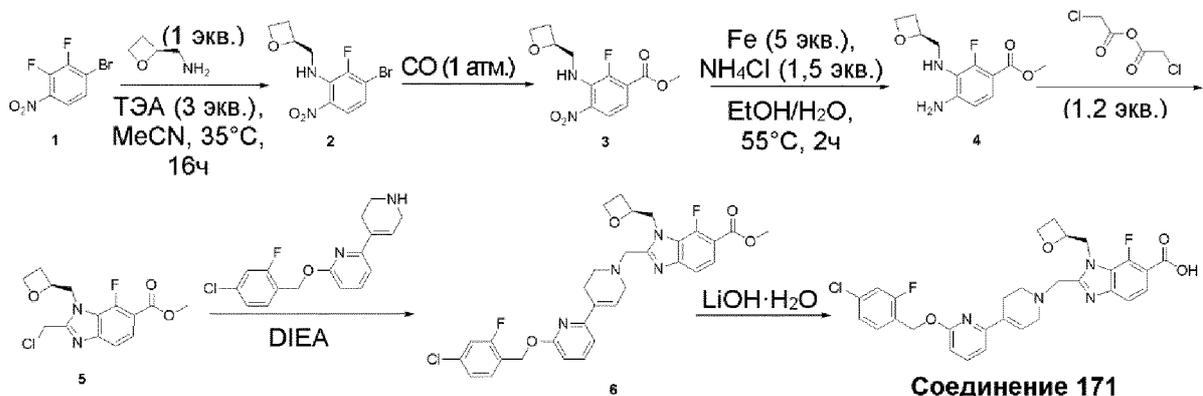
данным ЖХМС, подкисляли смесь АсОН до рН ~6 и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 2-[[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-1-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (10 мг, 0,018 ммоль, выход 17,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 564,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,81 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,89 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,59-7,40 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,09 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,06 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,88-4,59 (m, 2H), 4,52-4,28 (m, 2H), 4,03 (dd, $J=51,9, 13,6$ Гц, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,75 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 2,65 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 2,39 (dd, $J=21,4, 12,7$ Гц, 2H).

(S)-2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 171)



Соединение 171



Стадия I

Перемешивали смесь N, N-диэтилэтанамин (1,02 г, 10,08 ммоль, 1,41 мл), [(2S)-оксетан-2-ил]метанамин (293 мг, 3,36 ммоль) и 1-бром-2,3-дифтор-4-нитробензола (800 мг, 3,36 ммоль) в MeCN (8 мл) при 35°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. В реакционную смесь добавляли силикагель (2,0 г) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали сухой порошок на хроматографической колонке. Получали 3-бром-2-фтор-6-

нитро-N-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]анилин (650 мг, 2,02 ммоль, выход 60,2%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+N]^+ = 305$, время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,02 мин.

Стадия 2

Трижды заменяли атмосферу над смесью 3-бром-2-фтор-6-нитро-N-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]анилина (200 мг, 0,655 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (48 мг, 0,066 ммоль), N, N-диэтилэтанамин (166 мг, 1,64 ммоль) и этанола (302 мг, 6,56 ммоль) в ДМСО (2 мл) на монооксид углерода и перемешивали в атмосфере монооксида углерода при 80°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС указывал на наличие 40% продукта, 60% исходного вещества. Разбавляли реакционную смесь водой (6 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагеле. Получали метил-2-фтор-4-нитро-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (52 мг, 0,157 ммоль, выход 23,9%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+N]^+ = 299$, время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 2,07 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь этил-2-фтор-4-нитро-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (60 мг, 0,191 ммоль), железа (56 мг, 1,01 ммоль), хлорида аммония (16 мг, 0,302 ммоль) в этаноле (1 мл) и воде (0,1 мл) при 50°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. В реакционную смесь добавляли силикагель (2 г) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали сухой порошок на хроматографической колонке (элюент: петролейный эфир:этилацетат=2:1). Получали этил-4-амино-2-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (50 мг, 0,177 ммоль, чистота 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+N]^+ = 269$, время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,78 мин.

Стадия 4

Перемешивали раствор этил-4-амино-2-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (50 мг, 0,177 ммоль), (2-хлорацетил)-2-хлорацетата (36 мг, 0,212 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 80°C в течение 48 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. В указанную систему добавляли раствор бикарбоната натрия (2 мл), после чего перемешивали ее в течение 15 минут. Добавляли силикагель (2 г). Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали сухой порошок на хроматографической колонке (элюент: петролейный эфир/этилацетат=2:1). Получали этил-2-(хлорметил)-4-фтор-3-

[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (45 мг, 0,110 ммоль, выход 62,2%, чистота 80%) в виде коричневого вязкого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 327$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,98 мин.

Стадия 5

Перемешивали раствор этил-2-(хлорметил)-4-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-бензимидазол-5-карбоксилата (45 мг, 0,110 ммоль), 2-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (35 мг, 0,110 ммоль), N,N-диэтилэтанамин (33 мг, 0,330 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 60°C в течение 3 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разбавляли солевым раствором (15 мл), и экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл×3), сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Получали этил-2-[[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил)-метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-4-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (76 мг, 0,087 ммоль, выход 79,3%, чистота 70%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 609$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 2,47 мин.

Стадия 6

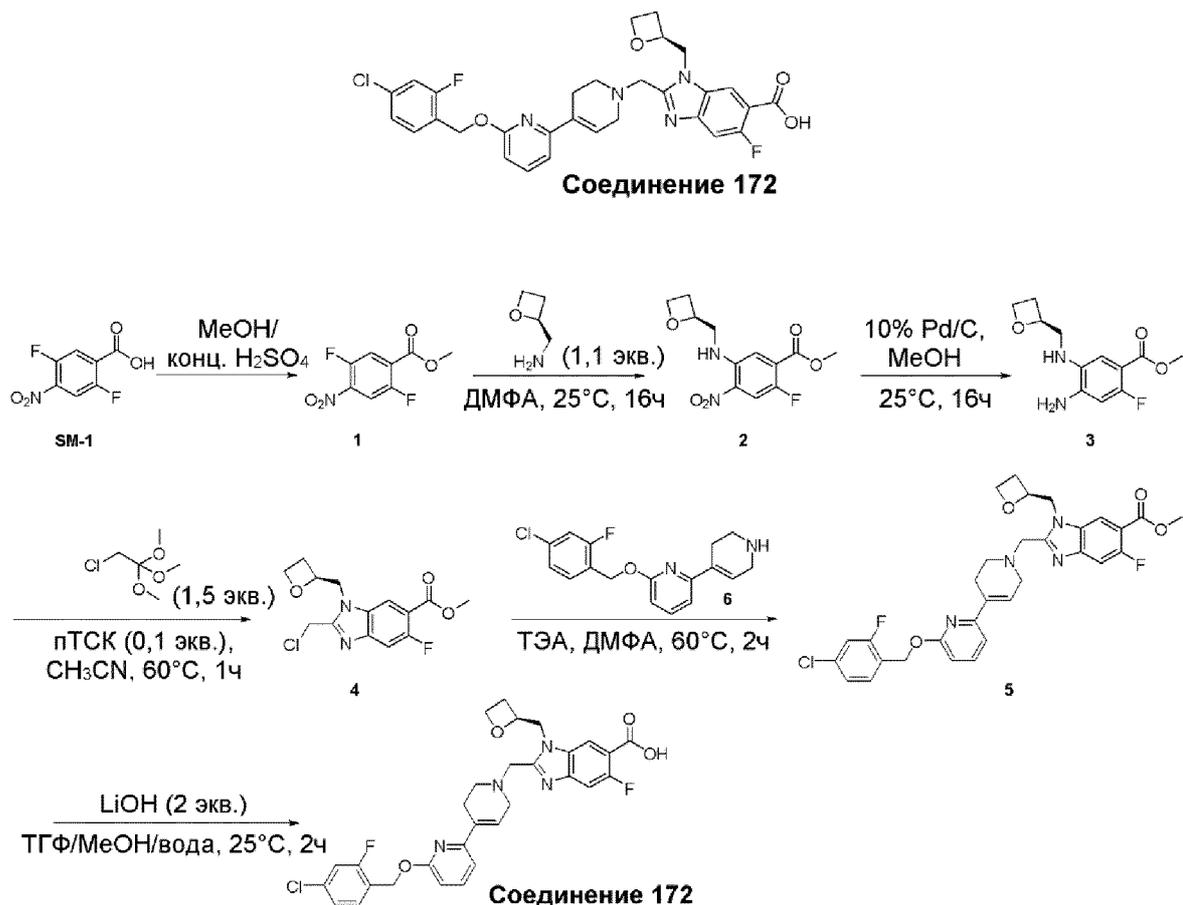
В раствор этил-2-[[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-4-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (76 мг, 0,087 ммоль) добавляли раствор гидрата гидроксида лития (15 мг, 357 ммоль) на ледяной бане. Перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Подкисляли реакционную смесь раствором уксусной кислоты до pH=5 и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (S)-2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (17 мг, 0,029 ммоль, выход 33,2%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 581$, время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,88 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,68-7,59 (m, 2H), 7,50 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,07 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,34-5,19 (m, 1H), 5,05 (dd, J=15,3, 7,2 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=15,3, 2,6

Гц, 1H), 4,65 (dd, J=13,9, 7,7 Гц, 1H), 4,47 (dt, J=9,0, 6,0 Гц, 1H), 4,18 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,05 (d, J=13,7 Гц, 1H), 2,93-2,76 (m, 3H), 2,68 (d, J=16,6 Гц, 2H), 2,54 (dd, J=16,0, 11,4, 7,2 Гц, 1H).

(S)-2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-5-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 172)



Стадия 1

Перемешивали смесь 2,5-дифтор-4-нитробензойной кислоты (1 г, 4,92 ммоль), серной кислоты (161 мг, 1,64 ммоль, 0,1 мл) в MeOH (10 мл) при 65°C в течение ночи. Отслеживали результаты путем ЖХМС, охлаждали полученную смесь до к.т. и концентрировали в вакууме, затем растворяли остаток в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением метил-2,5-дифтор-4-нитробензоата (910 мг, 4,19 ммоль, выход 85,1%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2

Перемешивали смесь метил-2,5-дифтор-4-нитробензоата (481 мг,

2,22 ммоль), [(2S)-оксетан-2-ил]метанамина (213 мг, 2,44 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 25°C в течение ночи, отслеживали результаты путем ЖХМС, выливали полученную смесь в воду и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле (элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир, об./об., 4/1) с получением метил-2-фтор-4-нитро-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (185 мг, 651 ммоль, выход 29,32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 285,1$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,72 мин.

Стадия 3

Продували смесь метил-2-фтор-4-нитро-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (185 мг, 0,651 ммоль) и палладия (69 мг, 0,065 ммоль) в гексафторизопропанол (10 мл) в атмосфере водорода и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали полученную смесь через целит. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением метил-4-амино-2-фтор-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (159 мг, 0,625 ммоль, выход 96,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 255,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,61 мин.

Стадия 4

Перемешивали смесь метил-4-амино-2-фтор-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (159 мг, 0,625 ммоль), 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (145 мг, 0,938 ммоль) и гидрата 4-метилбензолсульфокислоты (12 мг, 0,062 ммоль) в MeCN (2 мл) при 60°C в течение 1 часа. Концентрировали полученную смесь и очищали путем хроматографии на силикагеле (элюировали смесью петролейный эфир/этилацетат, об./об., 1/4) с получением метил-2-(хлорметил)-6-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (82 мг, 0,262 ммоль, выход 41,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 313,1$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,73 мин.

Стадия 5

Перемешивали смесь метил-2-(хлорметил)-6-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-бензимидазол-5-карбоксилата (82 мг, 0,262 ммоль), 2-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридина (84 мг, 0,262 ммоль), N,N-диэтилэтанамин (80 мг, 0,787 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 60°C в течение 2 часов. Выливали полученную смесь в воду и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Промывали объединенные органические слои

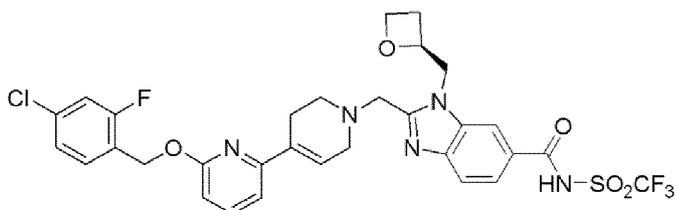
солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением метил-2-[[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-6-фтор-3-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]-бензимидазол-5-карбоксилата (150 мг, 0,201 ммоль, выход 76,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 595,3; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,79 мин.

Стадия 6

Перемешивали раствор метил-2-[[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-6-фтор-3-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (82 мг, 0,113 ммоль), LiOH (5 мг, 0,226 ммоль) в ТГФ (1 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл) при 25°С в течение 2 часов. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. После частичного удаления растворителя нейтрализовали смесь уксусной кислотой до pH=5 и очищали неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 21,2 × 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: вода (10 мМ NH₄HCO₃ и 0,025% NH₃·H₂O), В: АСN; градиент : 34% В в течение 1 минуты, затем 49% В в течение 7 минут, завершали через 15 минут; расход (мл/мин): 30,00; длина волны детектирования (нм): 214 нм и 254 нм) с получением 2-[[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]-6-фтор-3-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (7 мг, 0,013 ммоль, выход 11,9%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 581,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,71 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,26 (dd, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,90-7,71 (m, 1H), 7,57 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,48 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,27 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,16 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,62 (dd, J=15,5, 7,4 Гц, 1H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,34 (dt, J=8,8, 6,0 Гц, 1H), 3,73 (dd, J=25,8, 15,9 Гц, 3H), 2,68 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,39 (dd, J=22,8, 14,1 Гц, 2H), 2,1 (ушир.s, 2H).

(S)-2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-N-((трифторметил)сульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (соединение 173)



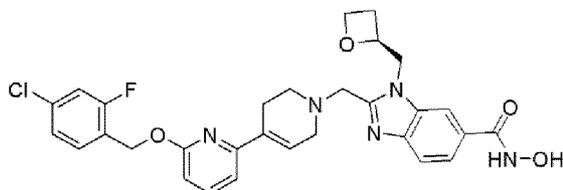
Соединение 173

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 693,9$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,84 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,16-8,15 (ушир. s, 1H), 7,84 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,68 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,61-7,45 (m, 3H), 7,30 (dd, $J=8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,78-6,68 (m, 2H), 6,09-6,08 (ушир. s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,07 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,75 (dd, $J=15,2, 7,0$ Гц, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,46 (dd, $J=13,8, 7,6$ Гц, 1H), 4,35 (dt, $J=9,1, 6,0$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,25-3,24 (ушир. s, 2H), 2,73 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,67-2,66 (ушир. s, 1H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,40 (d, $J=10,6$ Гц, 1H).

(S)-2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-N-гидрокси-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (соединение 174)



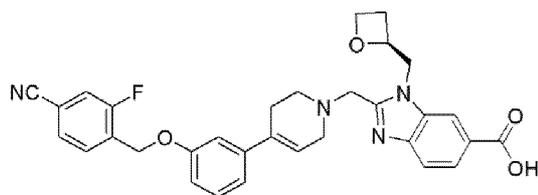
Соединение 174

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 578,7$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,60 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,99 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71-7,53 (m, 5H), 7,30 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,77-6,71 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,86-4,67 (m, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,07 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 3H), 2,46-2,32 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 175)



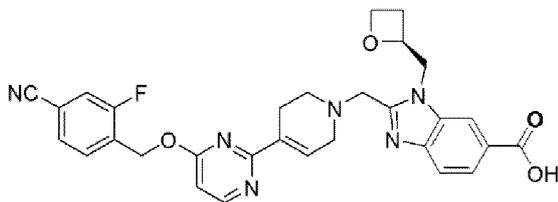
Соединение 175

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 553,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,51 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 7,82-7,74 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,26 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,80 (dd, $J=14,9, 6,7$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=14,3$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,10-3,85 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,79-2,64 (m, 3H), 2,44-2,23 (m, 3H).

(S)-2-((4-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 176)



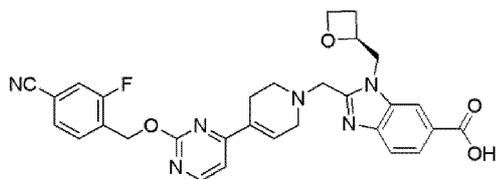
Соединение 176

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 555,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,22 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,10-5,04 (ушир. s, 1H), 4,80 (dd, $J=15,3, 7,3$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,08 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 177)



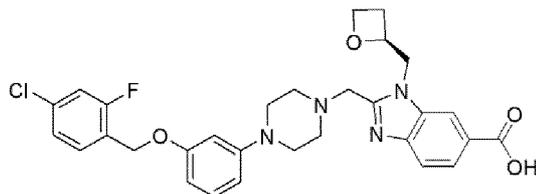
Соединение 177

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 555,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,35 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,54 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,07 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,27 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,74-2,64 (m, 3H), 2,43-2,32 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 178)



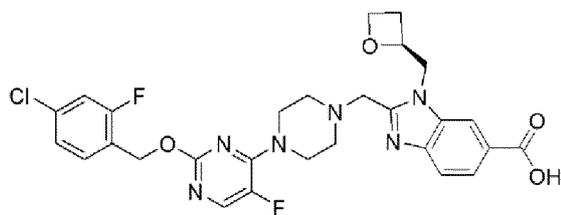
Соединение 178

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 565,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,57 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25-8,24 (ушир.s, 1H), 7,80 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,66-7,53 (m, 2H), 7,49 (dd, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=8,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,11 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,48-6,38 (m, 1H), 5,09 (d, $J=8,4$ Гц, 3H), 4,78 (dd, $J=15,1, 7,1$ Гц, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,48 (dd, $J=13,5, 7,8$ Гц, 1H), 4,37 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,80 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,13-3,12 (ушир.s, 4H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,59 (td, $J=11,4, 6,2$ Гц, 4H), 2,45-2,39 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 179)



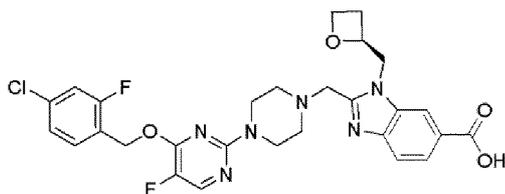
Соединение 179

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 585,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,47 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,76-7,74 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44-7,40 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,19-5,18 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,86-4,78 (t, $J=15,2$ Гц, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 3H), 4,01 (s, 4H), 3,06-2,70 (m, 5H), 2,43-2,39 (t, $J=8,4$ Гц, 1H).

(S)-2-((4-(4-(4-хлор-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 180)



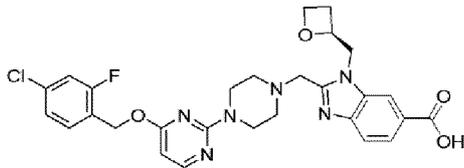
Соединение 180

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 585,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,54 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 8,09-8,06 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 8,01-8,00 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,86-7,84 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44-7,40 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18-7,15 (dd, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H), 7,14-7,11 (dd, $J_1=9,6$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 2,80-2,69 (m, 5H), 2,51-2,46 (m, 1H).

(S)-2-((4-(4-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 181)



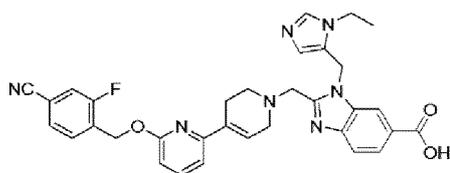
Соединение 181

Получали аналогично соединению 33.

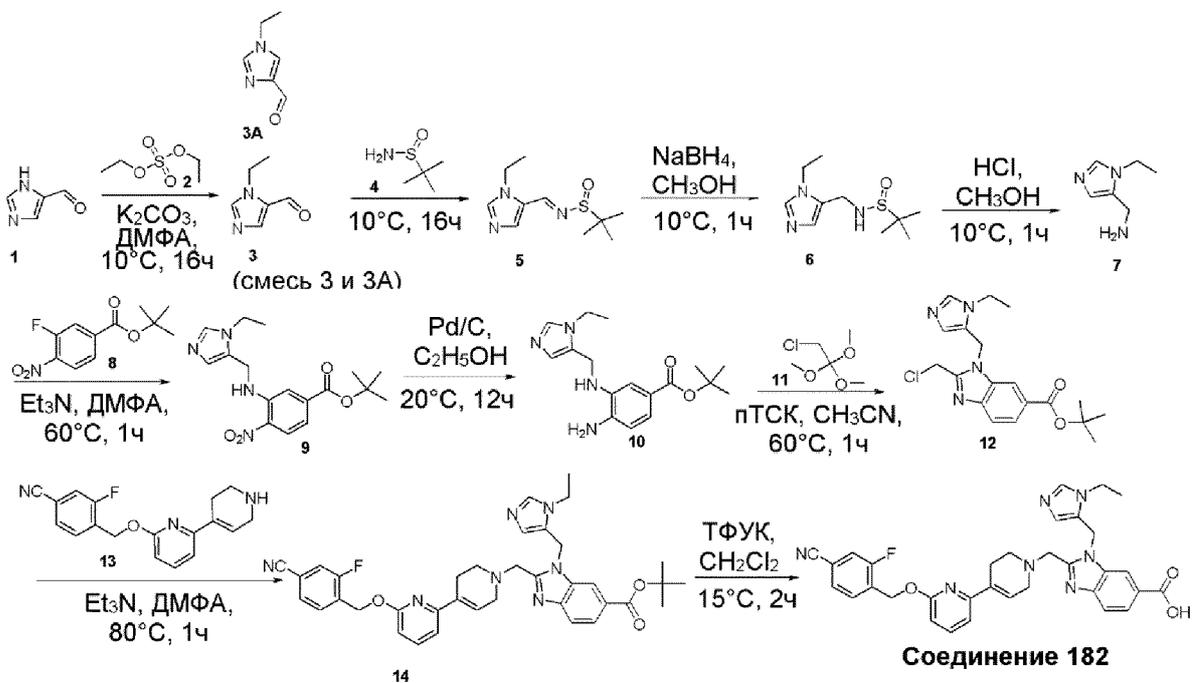
ЖХМС: $[M+H]^+ = 567,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,53 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J = 1,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,47 (dd, $J=2$ Гц, $J=2$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=1,6$ Гц, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,96 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,80 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,71 (s, 4H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 2H).

2-((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 182)



Соединение 182



Стадия 1

Перемешивали смесь диэтилсульфата (3,21 г, 20,81 ммоль, 2,72 мл), 1H-имидазол-5-карбальдегида (2,0 г, 20,81 ммоль) и карбоната калия (3,45 г, 24,98 ммоль, 1,51 мл) в ДМФА (20 мл) в течение 16 часов при 10°C в круглодонной колбе в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=20:1) с получением целевого продукта 3-этилимидазол-4-карбальдегида (1,2 г, 9,67 ммоль, выход 46,4%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 125; время удерживания (NH₄HCO₃) = 0,90 мин.

Стадия 2

Перемешивали смесь тетраизопропоксититана (703 мг, 2,48 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (300 мг, 2,48 ммоль) и 3-этилимидазол-4-карбальдегида (307 мг, 2,48 ммоль) в ТГФ (20 мл) в течение 16 часов при 10°C в круглодонной колбе (RBF) в атмосфере

N_2 до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=20:1) с получением целевого продукта (NE)-N-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, 0,440 ммоль, выход 17,8%, чистота 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 228$; время удерживания (NH_4HCO_3) = 1,15 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь (NE)-N-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,0 г, 8,80 ммоль), боргидрида натрия (333 мг, 8,80 ммоль) в MeOH (20 мл) в течение 16 часов при 10°C в RBF в атмосфере N_2 до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=20:1) с получением целевого продукта N-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,9 г, 3,92 ммоль, выход 44,6%, чистота 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 230$; время удерживания (NH_4HCO_3) = 1,20 мин.

Стадия 4

Перемешивали смесь N-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (101 мг, 0,440 ммоль), хлороводородной кислоты (16 мг, 0,440 ммоль) в метаноле (20 мл) в течение 1 часа при 10°C в атмосфере N_2 до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме с получением целевого продукта (3-этилимидазол-4-ил)метанамина (20 мг, 0,160 ммоль, выход 36,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 126$; время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 0,70 мин.

Стадия 5

Перемешивали смесь трет-бутил-3-фтор-4-нитробензоата (100 мг, 0,415 ммоль), (3-этилимидазол-4-ил)метанамина (52 мг, 0,415 ммоль) и N,N-диэтилэтанамина (126 мг, 1,24 ммоль) в ДМФА (2 мл) в течение 12 часов при 25°C в RBF в атмосфере N_2 до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с целитом с использованием EtOAc

и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc=2:1) с получением целевого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 347,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,61 мин.

Стадия 6

Перемешивали смесь трет-бутил-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метиламино]-4-нитробензоата (500 мг, 1,44 ммоль) и Pd/C (154 мг) в этаноле (10 мл) в течение 12 часов при 25°C в атмосфере N_2 до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=20:1) с получением целевого продукта трет-бутил-4-амино-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метиламино]бензоата (430 мг, 1,36 ммоль, выход 94,2%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 347,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,60 мин.

Стадия 7

Перемешивали смесь 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтана (5,6 мг, 0,036 ммоль), трет-бутил-4-амино-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метиламино]бензоата (12 мг, 0,036 ммоль) в CH_3CN (10 мл) в течение 1 часа при 60°C в RBF в атмосфере H_2 до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=2:1) с получением целевого продукта трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]бензимидазол-5-карбоксилата (10 мг, 0,021 ммоль, выход 58,5%, чистота 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 375$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,48 мин.

Стадия 8

Перемешивали смесь трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]-бензимидазол-5-карбоксилата (120 мг, 0,320 ммоль), 3-фтор-4-[[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-пиридил]оксиметил]бензонитрила (99 мг, 0,320 ммоль) и N,N-диэтилэтанамин (32 мг, 0,320 ммоль) в ДМФА (5 мл) в течение 2 часов при 60°C в RBF в атмосфере N_2 до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь

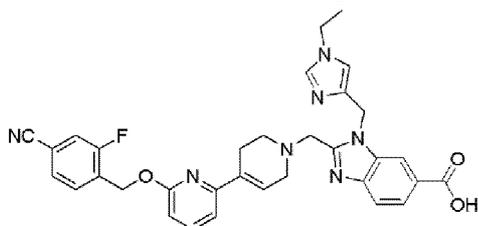
смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=1:1) с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]бензимидазол-5-карбоксилата (60 мг, 0,093 ммоль, выход 28,9%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 648$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,67 мин.

Стадия 9

Перемешивали смесь трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]бензимидазол-5-карбоксилата (50 мг, 0,077 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (9 мг, 0,077 ммоль) в ДХМ (5 мл) в течение 2 часов при 30°C в RBF в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакционную смесь в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]-3-[(3-этилимидазол-4-ил)метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (20 мг, 0,033 ммоль, выход 43,1%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 592$; время удерживания (0,01% NH₄HCO₃) = 1,31 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,61 (dd, J=14,8, 7,2 Гц, 2H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,38 (dd, J=9,3, 1,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,80-6,67 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,78 (d, J=7,4 Гц, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,93 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,23 (t, J=7,3 Гц, 3H).

2-((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 183)



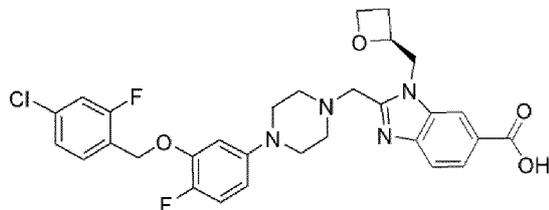
Соединение 183

Получали аналогично соединению 182.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 592$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,29 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,05 (s, 2H), 7,71 (d, $J=77,3$ Гц, 4H), 7,41 (d, $J=38,1$ Гц, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,69 (d, $J=16,3$ Гц, 2H), 5,69 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,96 (d, $J=61,0$ Гц, 4H), 3,33 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,24 (d, $J=23,4$ Гц, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 184)



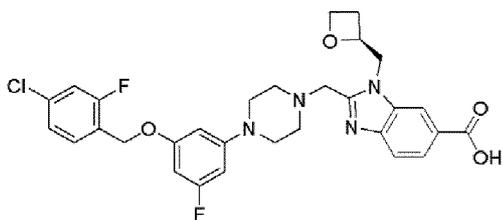
Соединение 184

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 584,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,58 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 1,4 Гц, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,54-7,48 (dd, $J=10,0$, 1,8 Гц, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,88-6,82 (dd, $J=7,5$, 2,7 Гц, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 5,22-5,16 (s, 2H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,05-3,78 (dd, $J=70,5$, 13,5 Гц, 2H), 3,14-3,04 (m, 4H), 2,75-2,56 (m, 5H), 2,48-2,38 (m, 1H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-5-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 185)



Соединение 185

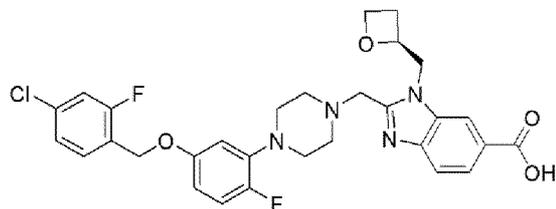
Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 583,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,37 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,37-6,32 (m, 2H), 6,25-6,20 (m, 1H), 5,33-5,25 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,01 (dd,

$J=13,8$ Гц, 2H), 3,26-3,15 (m, 5H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,73-2,26 (m, 4H), 2,57-2,48 (m, 1H).

(S)-2-((4-(5-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 186)



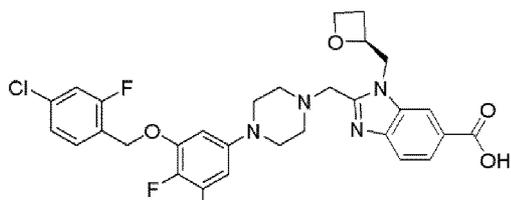
Соединение 186

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 583,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,47 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=1,2$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=1,6$ Гц, 9,6 Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=1,6$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 6,58-6,62 (m, 2H), 5,08-5,11 (m, 3H), 4,79 (dd, $J=7,2$ Гц, 15,2 Гц, 1H), 4,63-4,68 (m, 1H), 4,47-4,52 (m, 1H), 4,36-4,41 (m, 1H), 3,99 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,59-2,720 (m, 5H), 2,38-2,47 (m, 1H).

(S)-2-((4-(3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-4,5-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 187)



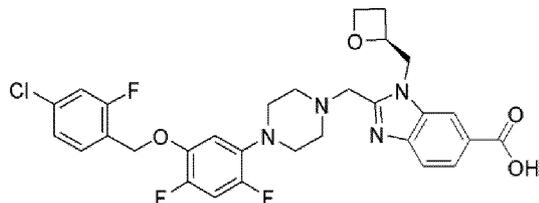
Соединение 187

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 601,1$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,59 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 (s, 1H), 7,81 (dd, $J=1,2$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,66-7,67 (m, 1H), 6,52-6,57 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,07-5,12 (m, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,65 (dd, $J=2,8$ Гц, 15,2 Гц, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 4,36-4,41 (m, 1H), 3,80-4,01 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 4H), 2,56-2,72 (m, 5H), 2,40-2,47 (m, 1H).

(S)-2-((4-(5-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 188)



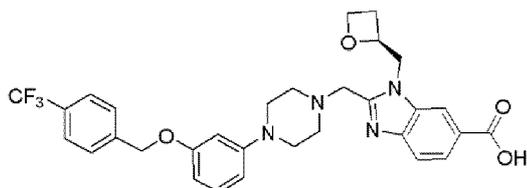
Соединение 188

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 601,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,59 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=7,0, 4,7$ Гц, 2H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,82 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,29 (dd, $J=9,6, 4,6$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,92 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 4,75 (dd, $J=15,3, 2,6$ Гц, 1H), 4,66 (dd, $J=13,8, 7,9$ Гц, 1H), 4,49 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,72 (d, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,57-2,52 (m, 1H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(3-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)-пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 189)



Соединение 189

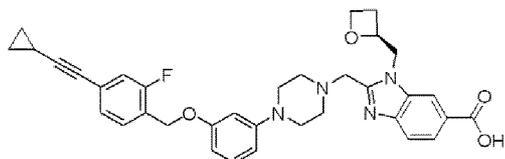
Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 581,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,59 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,58-6,52 (m, 2H), 6,47-6,42 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,14-5,08 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,01-3,79 (dd, $J=70,7, 13,5$ Гц, 2H), 3,16-3,11 (m, 4H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 4H), 2,46-2,40 (m, 1H).

(S)-2-((4-(3-((4-(циклопропилэтинил)-2-

фторбензил) окси) фенил) пиперазин-1-ил) метил) -1-(оксетан-2-илметил) -1H-бензо [d] имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 190)



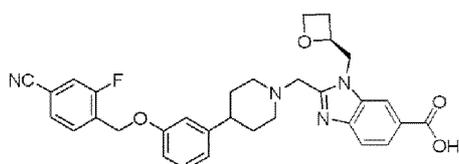
Соединение 190

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 595,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,65 мин.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 6,63-6,56 (m, 2H), 6,50 (dd, $J=8,1, 1,9$ Гц, 1H), 5,28 (dt, $J=7,0, 4,6$ Гц, 1H), 5,08 (ушир. s, 2H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,74 (dd, $J=15,3, 2,5$ Гц, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,48 (m, $J=9,1, 5,9$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,20 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,81 (m, $J=16,1, 12,8, 8,2$ Гц, 1H), 2,74-2,66 (m, 4H), 2,59-2,48 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,79-0,72 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо [d] имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 191)



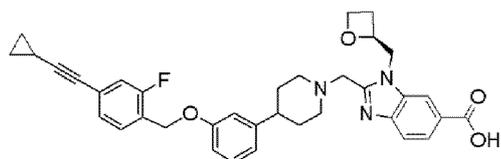
Соединение 191

Получали аналогично соединению 239.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 577,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,33 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,17 (s, 1H), 7,93-7,90 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,79-7,75 (m, 3H), 7,55-7,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,76-4,36 (m, 4H), 3,94-3,76 (m, 2H), 2,38-2,4 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,74-1,56 (m, 4H), 0,86-0,83 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо [d] имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 192)



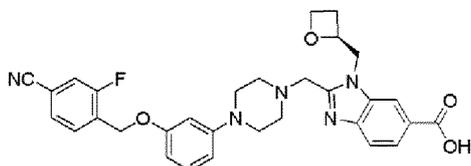
Соединение 192

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 594,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,71 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,80 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 6,89-6,82 (m, 3H), 5,10 (s, 3H), 4,81 (dd, $J=15,1, 7,1$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,50 (dd, $J=13,5, 7,7$ Гц, 1H), 4,38 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,79 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,00 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,87 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,71 (dd, $J=15,3, 9,4$ Гц, 1H), 2,45 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,77-1,54 (m, 6H), 0,89 (dd, $J=15,1, 9,4, 5,7$ Гц, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-циано-2-фторбензилокси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 193)



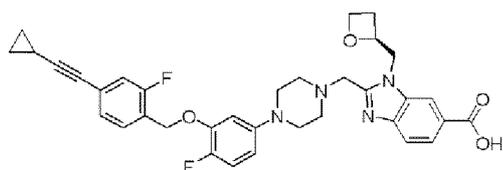
Соединение 193

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 556,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,44 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H), 8,08-8,06 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,85-7,83 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,69-7,65 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,48-7,45 (dd, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=0,8$ Гц, 1H), 7,38-7,35 (dd, $J_1=9,6$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H), 7,18-7,14 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,58-6,55 (dd, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H), 6,52-6,51 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,45-6,42 (dd, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,77-4,60 (m, 3H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,77-2,69 (t, $J=14,0$ Гц, 5H), 2,48-2,43 (m, 1H).

(S)-2-((4-(2-((4-(циклопропилэтил)oxy)фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение



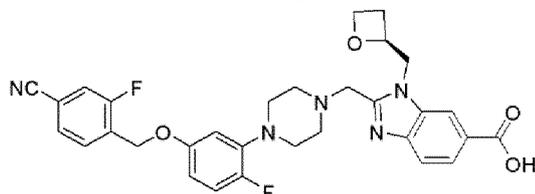
Соединение 196

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 613,4$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,63 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 6,98 (dd, $J=11,0, 9,0$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=7,3, 2,7$ Гц, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 5,29 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,16 (ушир.s, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,73 (dd, $J=15,2, 2,7$ Гц, 1H), 4,68-4,64 (m, 1H), 4,48 (dt, $J=9,3, 6,0$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,13 (d, $J=4,5$ Гц, 4H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,71 (ушир.s, 4H), 2,56 (dd, $J=18,2, 9,3$ Гц, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 0,91 (m, $J=6,7, 4,0$ Гц, 2H), 0,80-0,72 (m, 2H).

(S)-2-((4-(5-((4-циано-2-фторбензил)окси)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 197)



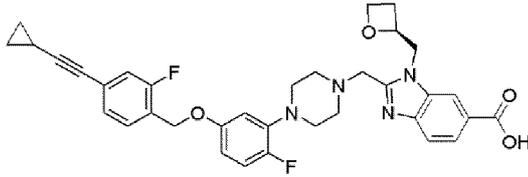
Соединение 197

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 574,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,48 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,21-8,20 (ушир.s, 1H), 7,95 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,73 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=10,6$ Гц, 3H), 6,95 (dd, $J=12,3, 8,9$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=7,2, 2,6$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=8,8, 3,0$ Гц, 1H), 5,27 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,85-4,84 (ушир.s, 1H), 4,72 (dd, $J=15,2, 2,4$ Гц, 1H), 4,63 (dd, $J=13,9, 7,6$ Гц, 1H), 4,46 (dt, $J=8,9, 5,9$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,10-3,09 (ушир.s, 4H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,72 (d, $J=21,8$ Гц, 4H), 2,57-2,47 (m, 1H).

(S)-2-((4-(5-((4-циклопропилэтил)инил)-2-фторбензил)окси)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-

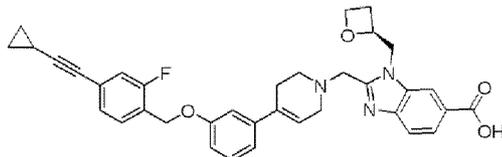
бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 198)**Соединение 198**

Получали аналогично соединению 9.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 613,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,69 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28-8,27 (ушир. s, 1H), 7,80 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 7,04 (dd, $J=12,5, 8,6$ Гц, 1H), 6,64-6,51 (m, 2H), 5,13-5,00 (m, 3H), 4,79 (dd, $J=15,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,38 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,82 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,00-2,99 (ушир. s, 4H), 2,76-2,54 (m, 5H), 2,43-2,37 (m, 1H), 1,56 (dd, $J=9,3, 4,1$ Гц, 1H), 0,89 (dd, $J=12,8, 8,3, 4,6$ Гц, 2H), 0,77-0,70 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 199)

**Соединение 199**

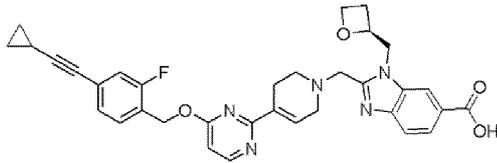
Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 592,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,47 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=13,6$ Гц, 2H), 3,32-3,25 (m, 3H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H).

(S)-2-((4-(4-(4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-

ил) метил) -1-(оксетан-2-илметил) -1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 200)



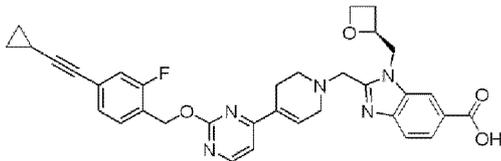
Соединение 200

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 594,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,40 мин.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,42-8,40 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,73-6,70 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=13,6$ Гц, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 1H), 1,49-1,44 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,77-0,75 (m, 2H).

(S) -2-((4-(2-((4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил) -1-(оксетан-2-илметил) -1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 201)



Соединение 201

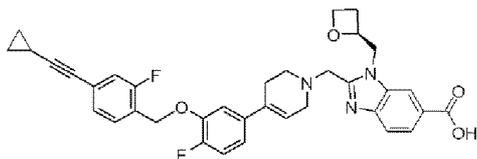
Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 594,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,36 мин.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48-8,46 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=13,6$ Гц, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H).

(S) -2-((4-(3-((4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-4-

фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 202)



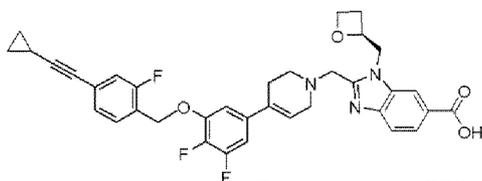
Соединение 202

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 610,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,69 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,19 (s, 1H), 7,90-7,70 (m, 1H), 7,68-7,55 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,19-6,12 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,06-3,88 (dd, $J=58,7, 13,4$ Гц, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,79-2,61 (m, 4H), 2,38-2,30 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,79-0,71 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензилокси)-4,5-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 203)



Соединение 203

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 628,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,57 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,17 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,04-5,10 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,63-4,67 (m, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 3,90-4,08 (m, 2H), 3,13-3,20 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 3H), 2,37-2,46 (m, 3H), 1,53-1,58 (m, 1H), 0,88-0,93 (m, 2H), 0,74-0,77 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 204)

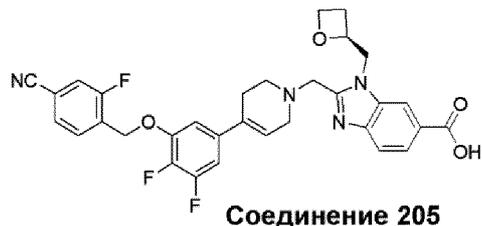


Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 571,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,50 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,66-7,64 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,19-6,16 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,08-3,89 (dd, $J=59,2, 13,3$ Гц, 2H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-(4-циано-2-фторбензилокси)-4,5-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 205)

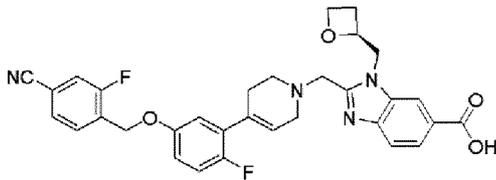


Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 589,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,44 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=1,2$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,78 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,06-7,08 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,24-5,26 (m, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 4,61-4,67 (m, 2H), 4,46-4,48 (m, 1H), 4,03-4,18 (m, 2H), 3,15-3,26 (m, 2H), 2,76-2,87 (m, 3H), 2,49-2,54 (m, 3H).

(S)-2-((4-(5-((4-циано-2-фторбензил)окси)-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 206)

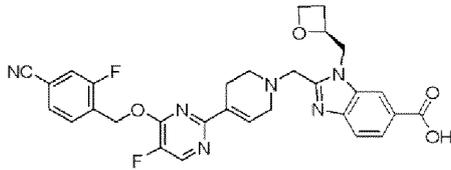


Соединение 206

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 571,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,41 мин.

(S)-2-((4-(4-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 207)



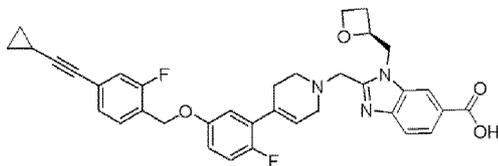
Соединение 207

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 573,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,24 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,61 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,24 (ушир.s, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H), 7,73-7,82 (m, 3H), 7,63 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,05 (ушир.s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,04-5,06 (m, 1H), 4,75-4,81 (m, 1H), 4,61-4,65 (m, 1H), 4,34-4,47 (m, 2H), 4,07 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,25-3,28 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 3H), 2,50-2,52 (m, 2H), 2,39-2,41 (m, 1H).

(S)-2-((4-(5-(4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 208)



Соединение 208

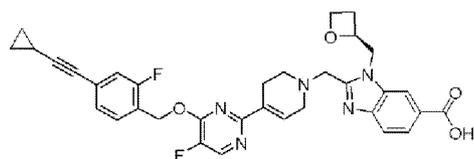
Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 569,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,59 мин.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,15-7,10

(m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,55-6,52 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,28-5,22 (m, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=13,6$ Гц, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 3H).

(S)-2-((4-(4-(4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 209)



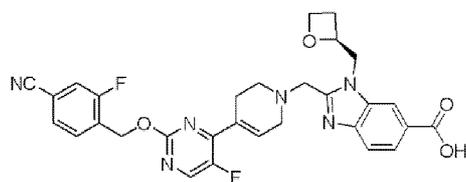
Соединение 209

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 612,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,65 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,58 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J=18,2, 9,5$ Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,65 (d, $J=14,9$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,30-3,14 (m, 3H), 2,70 (d, $J=23,6$ Гц, 3H), 2,56 (s, 2H), 1,55 (t, $J=6,5$ Гц, 1H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,74 (dd, $J=4,9, 2,6$ Гц, 2H).

(S)-2-((4-(2-(4-циано-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 210)



Соединение 210

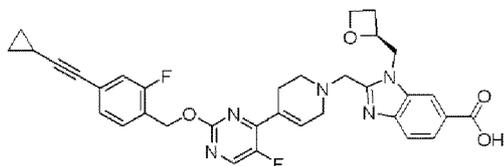
Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 573,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,39 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,30-8,29 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84-7,83 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,67-7,64 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,46-7,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38-7,35 (dd, $J_1=9,2$ Гц, $J_2=0,8$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,22-5,21 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,78-4,60 (m, 3H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,37

(s, 2H), 2,86-2,83 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,75-2,67 (m, 3H), 2,46-2,44 (d, J=8,4 Гц, 1H).

(S)-2-((4-(2-(4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензилокси)-5-фторпиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 211)



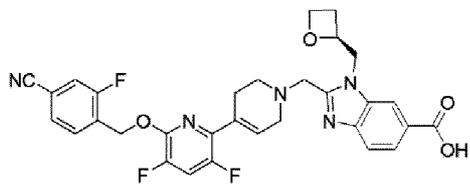
Соединение 211

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 612,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,40 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29-8,28 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,83-7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,39-7,36 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,12-7,10 (dd, J1=8,0 Гц, J2=1,2 Гц, 1H), 7,06-7,04 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,21-5,20 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,75-4,73 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,67-4,61 (m, 2H), 4,40-4,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,85-2,83 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H).

(S)-2-((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3,5-дифтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 212)

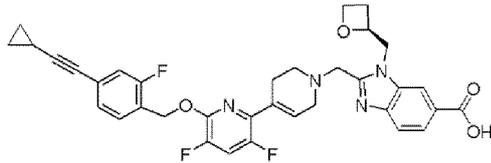


Соединение 212

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 590,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,45 мин.

(S)-2-((4-(6-(4-(циклопропилэтинил)-2-фторбензилокси)-3,5-дифторпиримидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 213)

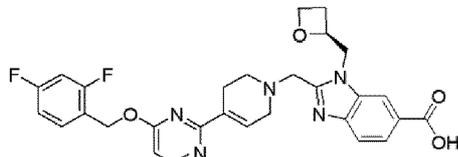
**Соединение 213**

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 629,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,65 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,39 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J=22,5, 9,3$ Гц, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,24 (dd, $J=12,1, 6,8$ Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,62 (dd, $J=14,0, 7,6$ Гц, 1H), 4,46 (dt, $J=9,1, 6,0$ Гц, 1H), 4,18 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,75 (dd, $J=15,9, 9,7$ Гц, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,56-2,45 (m, 1H), 1,46 (dd, $J=13,1, 8,4, 5,0$ Гц, 1H), 0,89 (dt, $J=6,4, 4,0$ Гц, 2H), 0,78-0,69 (m, 2H).

(S)-2-((4-(4-((2,4-дифторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 214)

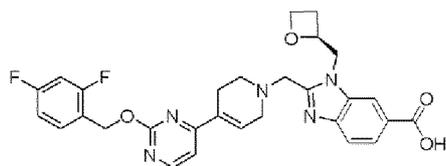
**Соединение 214**

Получали аналогично соединению 33.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 548,0$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,44 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,50 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 6,81 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,06 (dt, $J=7,4, 4,9$ Гц, 1H), 4,81 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,47 (dd, $J=14,3, 7,1$ Гц, 1H), 4,37 (dt, $J=9,0, 6,0$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,94 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,33-3,20 (m, 3H), 2,80-2,57 (m, 5H), 2,40 (dd, $J=13,4, 6,4$ Гц, 1H).

(S)-2-((4-(2-((2,4-дифторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 215)



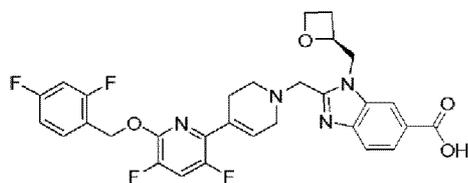
Соединение 215

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 548,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,40 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,49 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=15,1, 8,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,08-6,96 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,91 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,73 (dd, $J=15,3, 2,5$ Гц, 1H), 4,64 (dd, $J=13,9, 7,9$ Гц, 1H), 4,47 (dt, $J=9,1, 5,9$ Гц, 1H), 4,18 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,36 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 2,87 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,51 (dd, $J=13,8, 6,6$ Гц, 1H).

(S)-2-((4-(6-(2,4-дифторбензилокси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 216)



Соединение 216

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 583,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,45 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,94 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=1,6$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,51 (ушир.s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,04-5,10 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,65 (dd, $J=2,8$ Гц, 15,2 Гц, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 3,90-4,09 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 2H), 2,63-2,78 (m, 3H), 2,58 (ушир.s, 2H), 2,38-2,45 (m, 1H).

(S)-2-((6-((4-циано-2-фторбензил)амино)-3,5-дифтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 217)

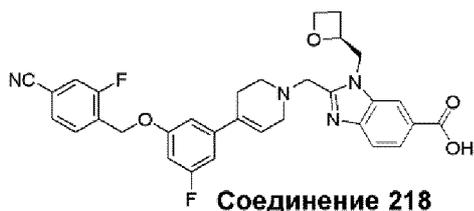


Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 589,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,46 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,67-4,57 (m, 3H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,06-3,84 (dd, $J=64,4, 13,5$ Гц, 2H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 4H), 2,35-2,31 (m, 3H).

(S)-2-((4-(3-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 218)

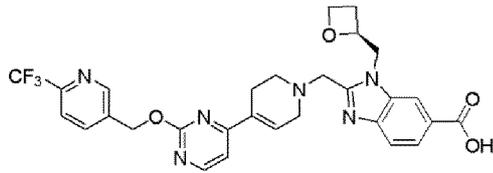


Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 567,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,63 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 7,84-7,74 (m, 3H), 7,65 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,89 (dd, $J=23,4, 12,3$ Гц, 3H), 6,28 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,06 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,79 (dd, $J=15,2, 7,4$ Гц, 1H), 4,71-4,58 (m, 1H), 4,47 (dd, $J=13,6, 7,5$ Гц, 1H), 4,35 (dt, $J=9,0, 6,0$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,90 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,82-2,58 (m, 3H), 2,40 (dd, $J=29,1, 20,5$ Гц, 4H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-пиримидин-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 219)



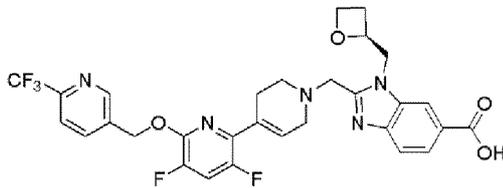
Соединение 219

Получали аналогично соединению 18.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 567,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,63 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,87 (s, 1H), 8,56 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,05 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,78 (dd, $J=15,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J=13,8, 7,7$ Гц, 1H), 4,35 (dt, $J=12,0, 6,0$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,29 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,66 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,45-2,31 (m, 2H).

(S)-2-((3,5-дифтор-6-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 220)



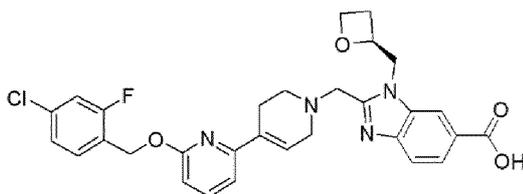
Соединение 220

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 616,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,42 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,86 (s, 1H), 8,25 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,14-8,16 (m, 1H), 7,93-8,00 (m, 2H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,50 (ушир.s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,04-5,10 (m, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,64 (dd, $J=2,4$ Гц, 15,2 Гц, 1H), 4,44-4,48 (m, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 3,90-4,08 (m, 2H), 3,22-3,24 (m, 2H), 2,64-2,75 (m, 3H), 2,54 (ушир.s, 2H), 2,36-2,44 (m, 1H).

(S)-2-((6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 221)



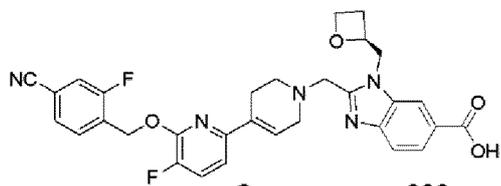
Соединение 221

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 564,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,60 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,50-7,46 (dd, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,11-3,88 (dd, $J=62,7, 13,5$ Гц, 2H), 3,27-3,18 (m, 3H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H).

(S)-2-((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 222)



Соединение 222

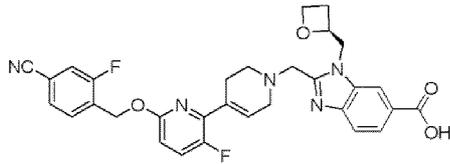
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 572,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,30 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,33 (s, 1H), 7,99 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=14,8, 7,9$ Гц, 2H), 7,61 (dd, $J=15,5, 4,7$ Гц, 2H), 7,47 (dd, $J=10,0, 8,2$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=8,2, 2,7$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,25 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,87 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,72 (dd, $J=15,3, 2,6$ Гц, 1H), 4,63 (dd, $J=13,9, 7,8$ Гц, 1H), 4,47 (dt, $J=9,1, 6,0$ Гц, 1H), 4,16 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,27 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 2,79 (dd, $J=22,2, 12,7, 6,8$ Гц, 3H), 2,67-2,48 (m, 3H).

(S)-2-((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 222)

223)



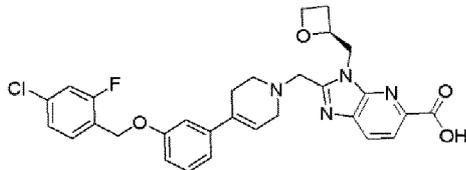
Соединение 223

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 572,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,31 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,34 (s, 1H), 8,00–7,98 (m, 1H), 7,70–7,61 (m, 2H), 7,58–7,48 (m, 3H), 6,78–6,75 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,26 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,72 (dd, $J=27,6, 14,6$ Гц, 1H), 4,54 (dd, $J=15,1, 12,6, 5,5$ Гц, 2H), 4,11 (dd, $J=49,6, 13,7$ Гц, 2H), 2,90–2,71 (m, 3H), 2,70–2,45 (m, 3H), 1,52 (d, $J=17,0$ Гц, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 224)



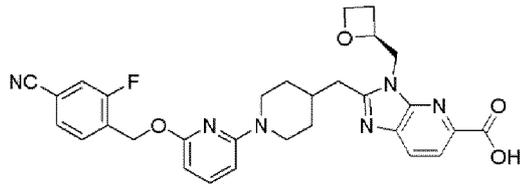
Соединение 224

Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 563,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,59 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,12 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,98–6,83 (m, 1H), 6,19–6,18 (ушир.s, 1H), 5,20–5,09 (m, 3H), 4,83 (dd, $J=14,6, 6,5$ Гц, 1H), 4,70 (dd, $J=14,6, 4,1$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=13,7, 7,6$ Гц, 1H), 4,36 (dt, $J=8,9, 6,1$ Гц, 1H), 4,11 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,02 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,22–3,21 (ушир.s, 2H), 2,76 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,67 (dt, $J=22,7, 8,2$ Гц, 1H), 2,49–2,45 (m, 3H).

(S)-2-((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 225)



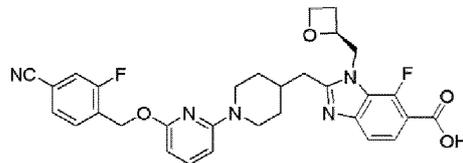
Соединение 227

Получали аналогично соединению 228.

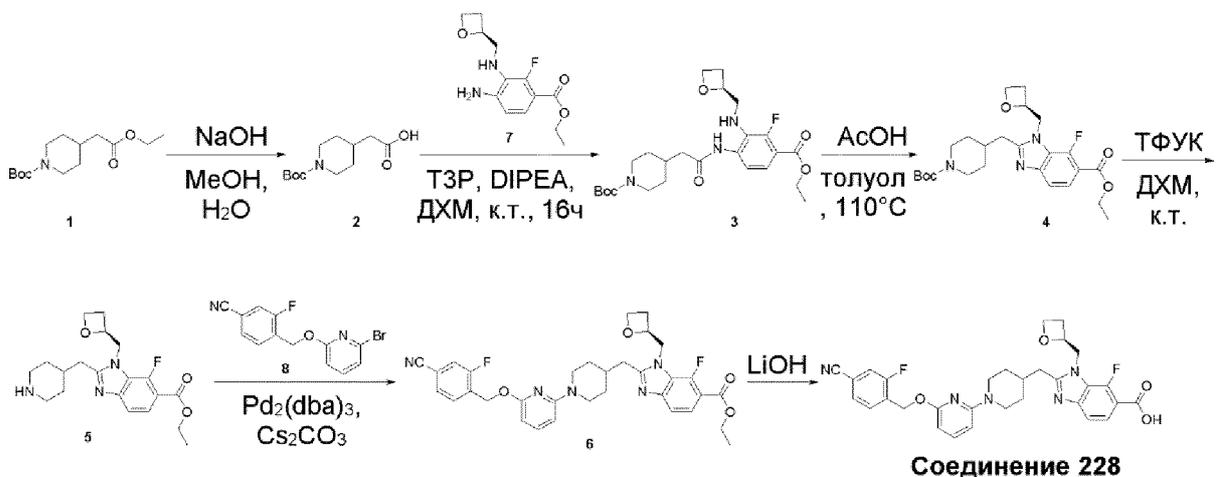
ЖХМС: $[M+H]^+ = 557,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,51 мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,15 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,63 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,43 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,28 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,24 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,76 (dd, $J=15,1, 6,8$ Гц, 1H), 4,63 (dd, $J=21,8, 14,5, 5,1$ Гц, 2H), 4,41 (dt, $J=12,2, 6,1$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,78 (dd, $J=23,9, 10,6$ Гц, 3H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,33-2,32 (ушир.s, 1H), 1,77 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 1,29 (t, $J=12,0$ Гц, 2H).

(S)-2-((1-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 228)



Соединение 228



Стадия 1

В суспензию трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,84 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли

гидроксид натрия (147 мг, 3,69 ммоль) и воду (1 мл) при к.т. Перемешивали смесь в течение 1 часа. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, гасили реакцию ледяной водой (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)уксусной кислоты (440 мг, неочищенная) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: [M-56+N]⁺ = 188,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,68 мин.

Стадия 2

В суспензию 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)уксусной кислоты (272 мг, 1,12 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли этил-4-амино-2-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (200 мг, 0,745 ммоль), 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (18,98 г, 59,64 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (289 мг, 2,24 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 16 часов. Концентрировали смесь с получением неочищенного вещества. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (SiO₂, гексан/этилацетат 2:1) с получением трет-бутил-4-[2-[4-этоксикарбонил-3-фтор-2-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]анилино]-2-оксоэтил]-пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,176 ммоль, выход 23,6%, чистота 57,8%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+N]⁺ = 494,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,95 мин.

Стадия 3

В суспензию трет-бутил-4-[2-[4-этоксикарбонил-3-фтор-2-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]анилино]-2-оксоэтил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,304 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мг, 40 ммоль). Перемешивали смесь при 110°С в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, гасили реакцию ледяной водой (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором (10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-2-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]-4-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,207 ммоль, выход 68,2%, чистота 98,5%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: [M+N]⁺ = 476,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,91 мин.

Стадия 4

В суспензию этил-2-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метил]-4-фтор-3-[[2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,210 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (23 мг, 210 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, гасили реакцию ледяной водой (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-4-фтор-3-[[2S)-оксетан-2-ил]метил]-2-(4-пиперидилметил)бензимидазол-5-карбоксилата (55 мг, 0,123 ммоль, выход 58,5%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 376,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,44 мин.

Стадия 5

В суспензию 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрила (54 мг, 176 ммоль) и этил-4-фтор-3-[[2S)-оксетан-2-ил]метил]-2-(4-пиперидилметил)бензимидазол-5-карбоксилата (55 мг, 146 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он-палладий (27 мг, 0,029 ммоль), бензил-[1-[2-[бензил(фенил)фосфанил]-1-нафтил]-2-нафтил]фенилфосфан (19 мг, 0,029 ммоль) и карбонат цезия (143 мг, 0,439 ммоль). Перемешивали смесь при 110°C в течение 3 часов в атмосфере N₂. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, гасили реакцию ледяной водой (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением этил-2-[[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-4-пиперидил]-метил]-4-фтор-3-[[2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,041 ммоль, выход 28,3%, чистота 62,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 602,1; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 2,13 мин.

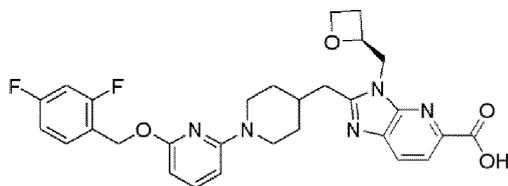
Стадия 6

В суспензию этил-2-[[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-4-пиперидил]-метил]-4-фтор-3-[[2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,066 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли гидроксид натрия (13 мг, 0,332 ммоль) в воде (1 мл). Перемешивали смесь при к.т. в течение 4 часов. После завершения взаимодействия, о котором судили по данным ЖХМС, гасили реакцию

ледяной водой (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×10 мл). Промывали органическую фазу солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((1-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (7 мг, 0,012 ммоль, выход 18,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 574,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,53 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,91-7,85 (m, 1H), 7,74-7,57 (m, 3H), 7,51-7,32 (m, 2H), 6,34 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,08 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,00 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=15,5, 7,4 Гц, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,34 (dt, J=8,9, 6,0 Гц, 1H), 4,18 (d, J=12,9 Гц, 2H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 3H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,76 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,20 (dd, J=22,7, 10,3 Гц, 2H).

(S)-2-((1-(6-((2,4-дифторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 229)



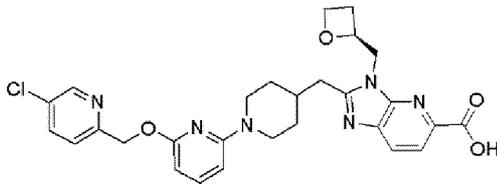
Соединение 229

Получали аналогично соединению 228.

ЖХМС: [M+H]⁺ = 550,2; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,66 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=15,2, 8,7 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,02-6,87 (m, 2H), 6,30 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,27 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=15,3, 6,7 Гц, 1H), 4,70 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,61 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4,42 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,33 (d, J=13,1 Гц, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,83 (dd, J=27,1, 15,2 Гц, 3H), 2,53-2,52 (ушир.s, 1H), 2,37-2,36 (ушир.s, 1H), 1,83 (d, J=11,8 Гц, 2H), 1,40 (dd, J=21,2, 11,7 Гц, 2H).

(S)-2-((1-(6-((5-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 230)



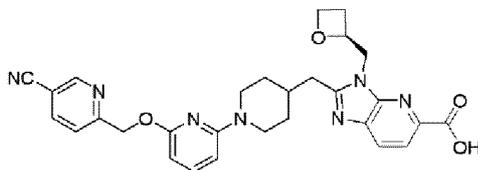
Соединение 230

Получали аналогично соединению 228.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 549,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,45 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,56 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,91-7,88 (dd, $J=8,4, 2,5$ Гц, 1H), 7,47-7,41 (dd, $J=15,9, 8,1$ Гц, 2H), 6,31 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,53-4,22 (m, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,14 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 3H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,73 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,21-1,12 (m, 2H).

(S)-2-((1-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 231)



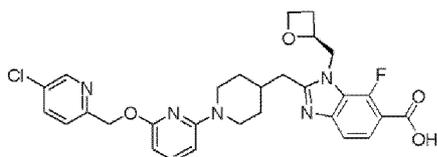
Соединение 231

Получали аналогично соединению 228.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 540,3$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,70 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,92-8,90 (m, 1H), 8,24-8,15 (m, 3H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 6,36 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,24 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,32-5,30 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,31-1,29 (m, 2H).

(S)-2-((1-(6-((5-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 232)



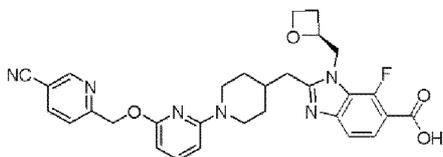
Соединение 232

Получали аналогично соединению 228.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 566,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,53 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=8,4, 2,5$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=8,4, 6,8$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=15,2, 8,2$ Гц, 3H), 6,32 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,09 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,99 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,67 (dd, $J=15,5, 7,4$ Гц, 1H), 4,58-4,40 (m, 2H), 4,33 (dt, $J=9,0, 6,0$ Гц, 1H), 4,12 (d, $J=13,4$ Гц, 2H), 2,96-2,78 (m, 2H), 2,80-2,62 (m, 3H), 2,39 (dd, $J=17,7, 9,1$ Гц, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,71 (d, $J=11,9$ Гц, 2H), 1,29-1,05 (m, 2H).

(S)-2-((1-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 233)



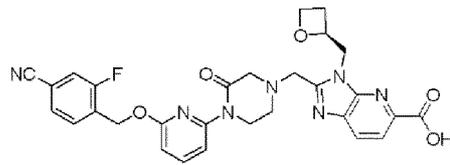
Соединение 233

Получали аналогично соединению 228.

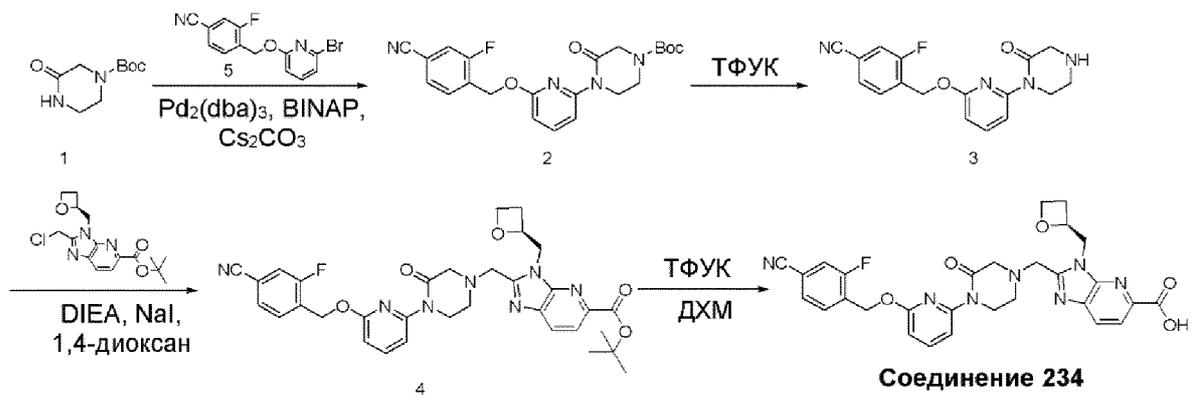
ЖХМС: $[M+H]^+ = 557,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,39 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,97 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,27 (dd, $J=8,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,69-7,51 (m, 2H), 7,50-7,33 (m, 2H), 6,32 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,13 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,99 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,66 (dd, $J=15,3, 7,3$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=14,3, 10,0$ Гц, 2H), 4,33 (dt, $J=9,0, 5,9$ Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,70 (t, $J=11,0$ Гц, 3H), 2,40 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,69 (d, $J=11,8$ Гц, 2H), 1,11 (d, $J=12,5$ Гц, 2H).

(S)-2-((4-(6-(4-циано-2-фторбензилокси)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 234)



Соединение 234



Стадия 1

Перемешивали смесь трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (0,5 г, 2,50 ммоль), 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрила (767 мг, 2,50 ммоль), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она-палладия (229 мг, 0,249 ммоль), бензил-[1-[2-[бензил-(фенил)фосфанил]-1-нафтил]-2-нафтил]фенилфосфана (325 мг, 0,499 ммоль), карбоната цезия (2,44 г, 7,49 ммоль) в толуоле (30 мл) в течение 1 часа при 100°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=4:1) с получением целевого продукта трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 427,0; время удерживания (10 мМ NH₄HCO₃) = 1,95 мин.

Стадия 2

В смесь трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,938 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (7,40 г, 64,90 ммоль, 5 мл), перемешивали в течение 0,5 часа при к.т. в RBF в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением целевого продукта 3-фтор-4-[[6-(2-

оксопиперазин-1-ил)-2-пиридил] оксиметил] бензонитрила (300 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 327,1$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,31 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь 3-фтор-4-[[6-(2-оксопиперазин-1-ил)-2-пиридил] оксиметил]-бензонитрила (300 мг, 0,919 ммоль), трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[[(2S)-оксетан-2-ил] метил] имидазо[4,5-b] пиридин-5-карбоксилата (311 мг, 0,919 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (475 мг, 3,68 ммоль), йодида натрия (14 мг, 0,092 ммоль) в диоксане (20 мл) в течение 2 часов при 80°C в RBF в атмосфере N_2 до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакцию смесь в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3-оксопиперазин-1-ил] метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил] метил] имидазо[4,5-b] пиридин-5-карбоксилата (210 мг, 0,334 ммоль, выход 36,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 628,3$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,85 мин.

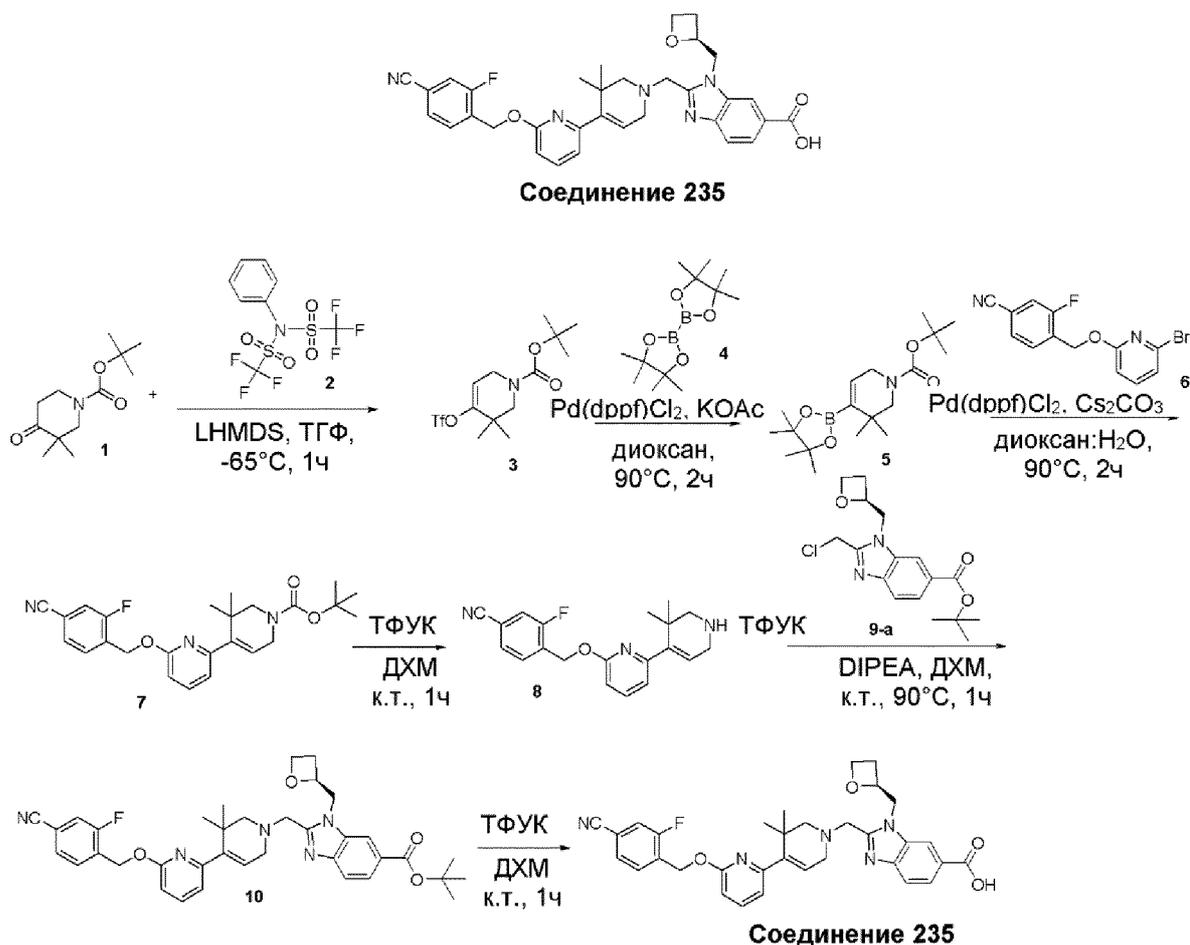
Стадия 4

В смесь трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3-оксопиперазин-1-ил] метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил] метил] имидазо[4,5-b] пиридин-5-карбоксилата (114 мг, 0,182 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (7,40 г, 65 ммоль, 5 мл), перемешивали в течение 0,5 часа при к.т. в RBF в атмосфере N_2 до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакцию смесь в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3-оксопиперазин-1-ил] метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил] метил] имидазо[4,5-b] пиридин-5-карбоновой кислоты (33 мг, 0,057 ммоль, выход 31,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 572,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,36 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-D_6$) δ 8,12-8,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,99-7,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,90-7,88 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,59-7,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74-6,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,85-3,82 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,95-2,92 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 1H).

(S)-2-((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3',3'-диметил-3',6'-

дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 235)



Стадия 1

В раствор трет-бутил-3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3 г, 13,20 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли смесь бис(триметилсилил)амида лития (1 М, 14,25 мл), поддерживая температуру реакционной смеси ниже -60°C . После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при -65°C в течение 1,5 часа, а затем по каплям добавляли раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)-метансульфонамида (5,09 г, 14,25 ммоль) в 5 мл тетрагидрофурана в течение 10 минут. Реакционная смесь приобретала темно-коричневую окраску. Оставляли раствор нагреваться до 0°C , затем до к.т. и перемешивали в течение ночи. Гасили реакцию нас. водным NH_4Cl , экстрагировали смесь ЭА (3×60 мл), промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили и концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали остаток путем хроматографии на нейтральном оксиде алюминия, элюируя смесью

гексаны:этилацетат (5:1), с получением целевого продукта трет-бутил-3,3-диметил-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (2,55 г, 7,10 ммоль, выход 53,8%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 304,1$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,26 мин.

Стадия 2

Перемешивали смесь трет-бутил-3,3-диметил-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (500 мг, 1,39 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (530 мг, 2,09 ммоль), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (101 мг, 0,139 ммоль) и KOAc (273 мг, 2,78 ммоль) в диоксане (9 мл) в течение 2 часов при 90°C в RBF в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, использовали реакционную смесь непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3

Перемешивали смесь трет-бутил-3,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (70 мг, 0,208 ммоль), 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрила (70 мг, 0,228 ммоль), Cs₂CO₃ (6 мг, 0,090 ммоль) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (15 мг, 0,021 ммоль) в диоксане (6 мл) в течение 2 часов при 90°C в атмосфере аргона до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=10:1) с получением целевого продукта трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,046 ммоль, выход 22%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 438,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,37 мин.

Стадия 4

В смесь трет-бутил-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (20 мг, 0,046 ммоль) в ДХМ (4 мл) по каплям добавляли ТФУК (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл) при к.т. и перемешивали в течение 1 часа при к.т. в RBF до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на

силикагеле (гексаны:EtOAc=20:1) с получением целевого продукта 4-[[6-(3,3-диметил-2,6-дигидро-1H-пиридин-4-ил)-2-пиридил]оксиметил]-3-фторбензонитрила (16 мг, 0,036 ммоль, выход 77,7%, соль ТФУК) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+N]^+ = 338,3$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,40 мин.

Стадия 5

Перемешивали смесь 4-[[6-(3,3-диметил-2,6-дигидро-1H-пиридин-4-ил)-2-пиридил]-оксиметил]-3-фторбензонитрила (16 мг, 0,035 ммоль, соль ТФУК), трет-бутил-2-(хлорметил)-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (12 мг, 0,035 ммоль) и DIPEA (23 мг, 0,177 ммоль) в диоксане (3 мл) в течение 1 часа при 90°C до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=20:1) с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (7 мг, 0,011 ммоль, выход 29,9%, чистота 96,6%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+N]^+ = 638,3$; время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,92 мин.

Стадия 6

В смесь трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3,3-диметил-2,6-дигидропиридин-1-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (7 мг, 0,011 ммоль) в ДХМ (4 мл) по каплям добавляли ТФУК (1,18 г, 10,38 ммоль, 0,8 мл) при к.т. и перемешивали в течение 1 часа при к.т. до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, концентрировали реакцию смесь в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ (10 mM NH_4HCO_3) с получением целевого продукта (S)-2-((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3',3'-диметил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (1,5 мг, 0,003 ммоль, выход 23,2%, чистота 98,9%) в виде бледного белого твердого вещества. ЖХМС: $[M+N]^+ = 582,3$; время удерживания (10 mM NH_4HCO_3) = 1,37 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,26 (ушир. s, 1H), 7,89 (d, $J=10$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,60 (t, $J=7,6$

Гц, 1H), 7,01 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,93-5,91 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,07 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,89 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 236)



Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 581,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,57 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,08 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=2, 10$ Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,15-5,13 (m, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 3H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,67-2,66 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 237)



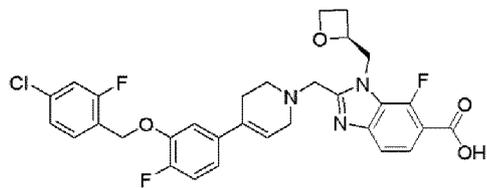
Получали аналогично соединению 28.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 580,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,62 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,61 (dt, $J=16,2, 8,3$ Гц, 2H), 7,50 (dd, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J=8,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,07 (d, $J=7,3$ Гц, 1H),

4,87 (dd, $J=15,2$, 7,4 Гц, 1H), 4,72–4,64 (m, 1H), 4,48 (dd, $J=14,6$, 6,6 Гц, 1H), 4,37 (dt, $J=8,9$, 6,0 Гц, 1H), 4,05 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,24–3,10 (m, 3H), 2,78–2,68 (m, 3H), 2,45–2,68 (m, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)-4-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-7-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 238)



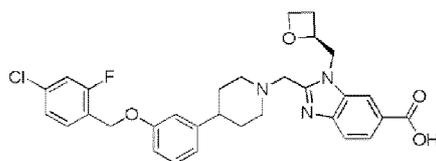
Соединение 238

Получали аналогично соединению 28.

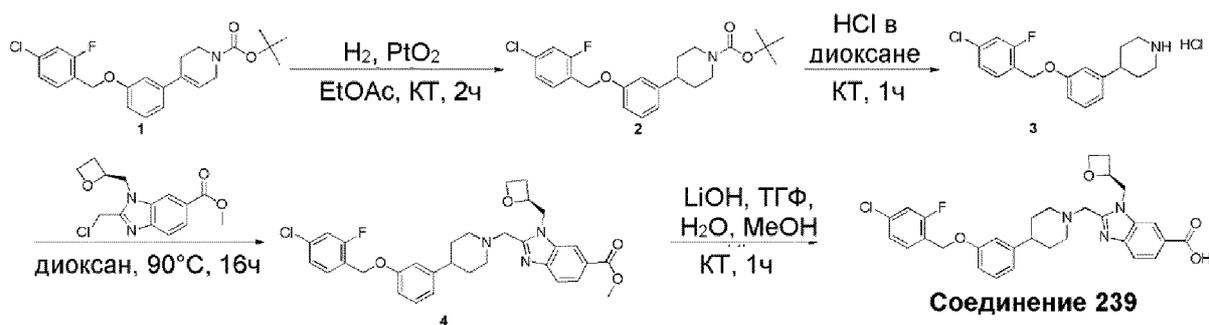
ЖХМС: $[M+H]^+ = 599,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,53 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,61 (dt, $J=11,6$, 7,6 Гц, 2H), 7,51 (dd, $J=10,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,37–7,31 (m, 2H), 7,17 (dd, $J=11,2$, 8,5 Гц, 1H), 7,02 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,08 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,87 (dd, $J=15,0$, 7,4 Гц, 1H), 4,69 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 4,49 (dd, $J=14,2$, 7,2 Гц, 1H), 4,37 (dt, $J=12,0$, 6,0 Гц, 1H), 4,06 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,72 (dd, $J=18,0$, 6,3 Гц, 3H), 2,38 (d, $J=36,7$ Гц, 2H).

(S)-2-((4-(3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 239)



Соединение 239



Соединение 239

Стадия 1

В смесь трет-бутил-4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (160 мг, 0,383 ммоль) в этилацетате (2,5 мл) добавляли PtO₂ (16 мг) и перемешивали при к.т. в течение 2 часов в защитной атмосфере N₂. Анализ ЖХ-МС указывал на израсходование исходного вещества, был обнаружен целевой продукт. Затем фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в EtOAc и экстрагировали водой, промывали солевым раствором, затем сушили и упаривали с получением продукта трет-бутил-4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (155 мг, 0,369 ммоль, выход 96,4%). ЖХМС: [M+H]⁺ = 366,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,51 мин.

Стадия 2

Перемешивали смесь трет-бутил-4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,524 ммоль) в хлоре (20 мл), диоксане (10 мл) при к.т. в течение 1 часа в защитной атмосфере N₂. Анализ ЖХ-МС указывал на израсходование исходного вещества, был обнаружен целевой продукт. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]пиперидина (167 мг, 0,433 ммоль, выход 82,7%). ЖХМС: [M+H]⁺ = 320,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,78 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь 4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]пиперидина (167 мг, 0,522 ммоль), метил-2-(хлорметил)-3-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (154 мг, 0,522 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (675 мг, 5,22 ммоль), йодида натрия (8 мг, 0,052 ммоль) в диоксане (10 мл) при 90°C в течение 16 часов в защитной атмосфере N₂. Анализ ЖХ-МС указывал на израсходование исходного вещества, был обнаружен целевой продукт. Затем растворяли остаток в EtOAc и промывали насыщенным водн. NH₄Cl и солевым раствором, сушили и упаривали с получением метил-2-[[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]-1-пиперидил]метил]-3-[[2S]-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,301 ммоль, выход 57,6%). ЖХМС: [M+H]⁺ = 578,1; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,88 мин.

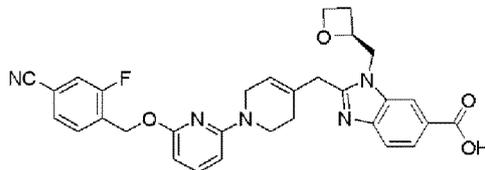
Стадия 4

Перемешивали смесь метил-2-[[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]фенил]-1-пиперидил]-метил]-3-[[2S]-оксетан-2-

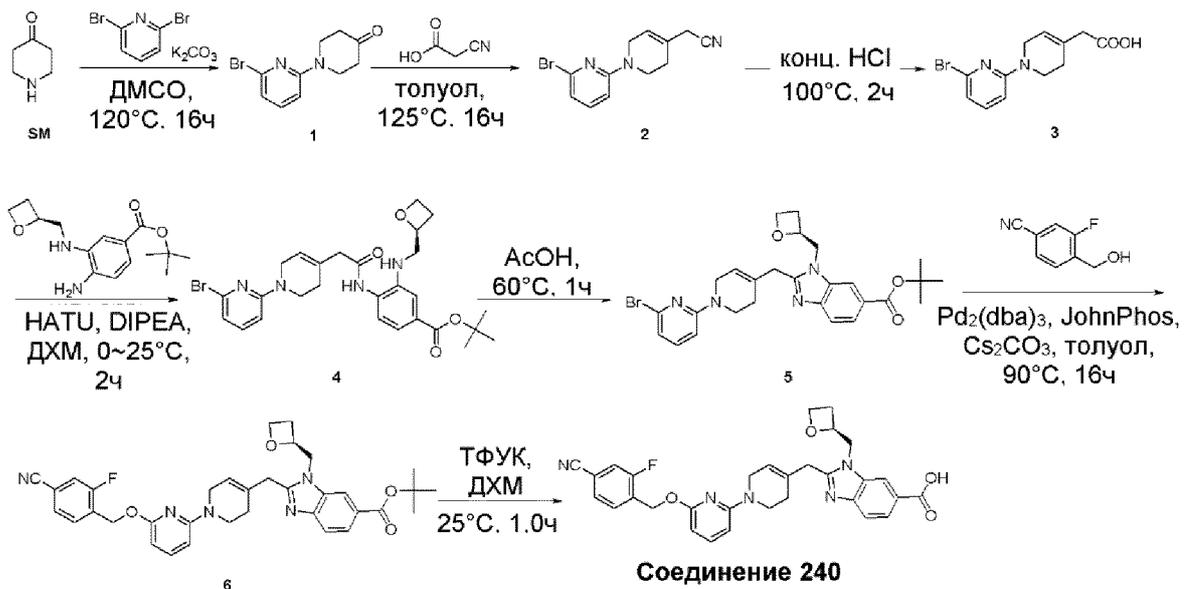
ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (383 мг, 0,576 ммоль), гидрата гидроксида лития (121 мг, 2,88 ммоль) в метаноле (1 мл), ТГФ (1 мл), воде (1 мл) при к.т. в течение 1 часа в защитной атмосфере N₂. Анализ ЖХ-МС указывал на израсходование исходного вещества, был обнаружен целевой продукт. Затем очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением 2-[[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)-метокси]фенил]-1-пиперидил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (50 мг, 0,089 ммоль, выход 15,5%). ЖХМС: [M+H]⁺ = 564,0; время удерживания (10 mM NH₄HCO₃) = 1,63 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,49 (dd, J=10,8 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=8, 6,4 Гц, 1H), 7,21 (t, J=8 Гц, 1H), 6,88-6,82 (m, 3H), 5,10-5,08 (m, 3H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,65 (dd, J=15,6, 12,4 Гц, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,94 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,78 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,00 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,86 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 1,77-1,57 (m, 4H).

(S)-2-((6'-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3,6-дигидро-2H-[1,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 240)



Соединение 240



Стадия 1

В раствор пиперидин-4-она (2 г, 20,18 ммоль), 2-бром-6-фторпиридина (3,55 г, 20,18 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли K_2CO_3 (6,97 г, 50,44 ммоль) в атмосфере N_2 , перемешивали смесь при $120^\circ C$ в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл×3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА=10:1) с получением 1-(6-бром-2-пиридил)пиперидин-4-она (1,5 г, выход 26,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 255,0$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,62 мин.

Стадия 2

В раствор 1-(6-бром-2-пиридил)пиперидин-4-она (1,5 г, 5,88 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 2-цианоуксусную кислоту (500 мг, 5,88 ммоль). Перемешивали смесь при $125^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Разбавляли раствор водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл×3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА=10:1) с получением 2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил]ацетонитрила (0,8 г, выход 36,8%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 278,0, 280,0$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,76 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь 2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]ацетонитрила (800 мг, 2,88 ммоль) в HCl (10 мл) при 100°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия, охлаждали смесь до 25°C, разбавляли смесь насыщенным водн. NaHCO₃, доводя pH до 5, и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА=8:1) с получением 2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]уксусной кислоты (230 мг, выход 26,9%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 297,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,64 мин.

Стадия 4

В раствор 2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]уксусной кислоты (229 мг, 0,771 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли трет-бутил-4-амино-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (215 мг, 0,771 ммоль, синтез описан в международной заявке WO/2018/109607, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки), HATU (589 мг, 1,54 ммоль) и DIPEA (299 мг, 2,31 ммоль) при 0°C, перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 часов. Разбавляли раствор насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ:ЭА=2:1) с получением трет-бутил-4-[[2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]ацетил]амино]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (220 мг, выход 46,5%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 557,2; время удерживания (0,01% ТФУК) = 2,16 мин.

Стадия 5

Перемешивали смесь трет-бутил-4-[[2-[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]ацетил]амино]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (220 мг, 0,395 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) в атмосфере N₂ при 60°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия. Охлаждали смесь до 25°C, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением трет-бутил-2-[[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]метил]-3-

[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (200 мг, выход 93,9%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 539,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,67 мин.

Стадия 6

Перемешивали смесь трет-бутил-2-[[1-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (80 мг, 148 ммоль), 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (27 мг, 0,178 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (14 мг, 15 ммоль), JohnPhos (9 мг, 0,030 ммоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (77 мг, 0,237 ммоль) в диоксане (6 мл) при 90°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 , анализ ЖХМС указывал на завершение взаимодействия, охлаждали смесь до 25°C, разбавляли смесь этилацетатом (20 мл), фильтровали через подложку с целитом, концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта трет-бутил-2-[[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (110 мг, неочищенный) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 610,2$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,75 мин.

Стадия 7

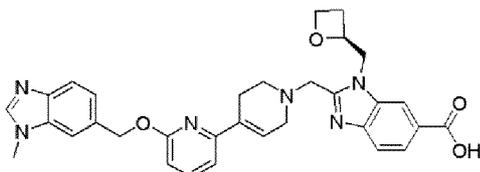
В раствор трет-бутил-2-[[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (110 мг, 0,180 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУК (1 мл), перемешивали смесь при 90°C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл×3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (S)-2-((6'-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3,6-дигидро-2Н-[1,2'-бипиридин]-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (5,6 мг, выход 5,6%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 554,0$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,56 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,22-8,20 (ушир. s, 1H), 7,91 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,50 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 6,44 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,04-4,97

(m, 1H), 4,69 (dd, $J=15,5$, 6,8 Гц, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,30 (dt, $J=9,1$, 6,0 Гц, 1H), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H).

(S)-2-((6-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метокси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 241)



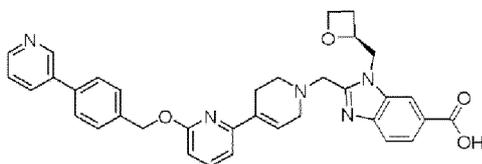
Соединение 241

Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 566,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,32 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,68 (s, 3H), 7,62 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,07 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,66 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,36 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,20-3,95 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,46-2,30 (m, 4H).

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((6-((4-(пиридин-3-ил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 242)



Соединение 242

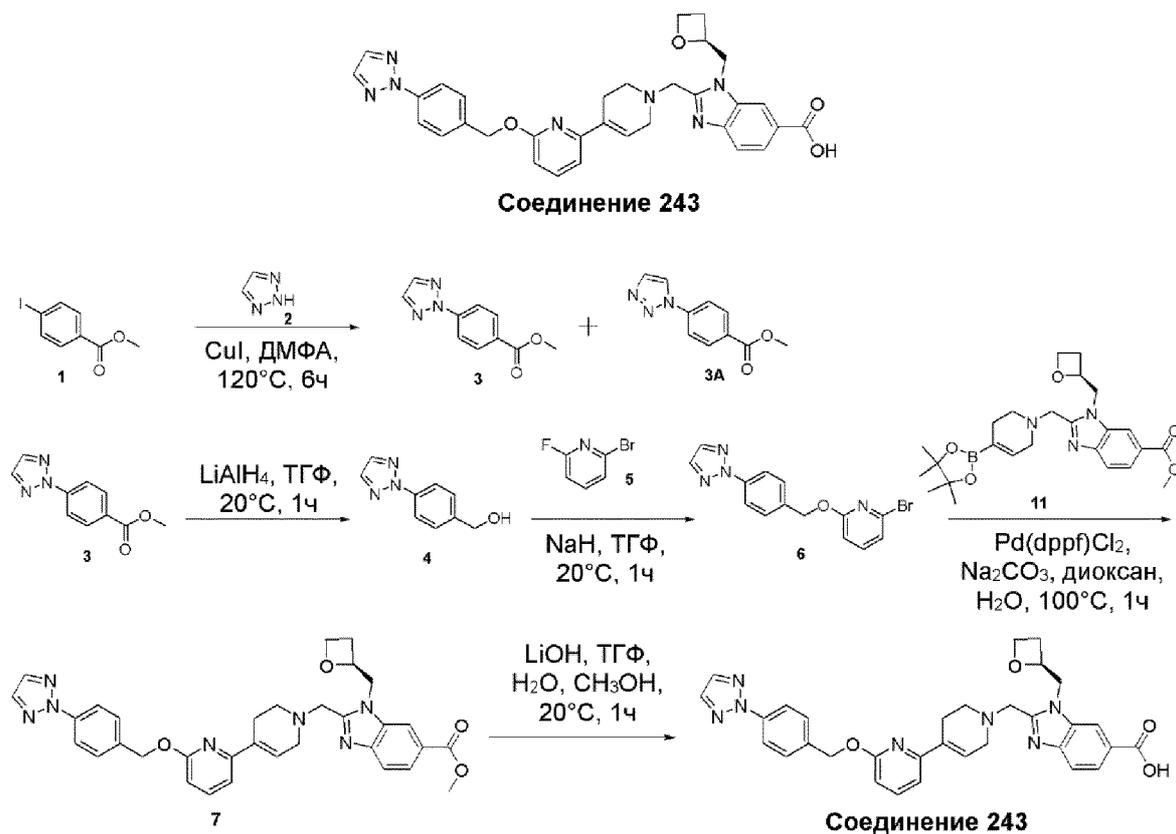
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 598,2$; время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,39 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,95 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (dd, $J=8,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,83-7,71 (m, 5H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,17 (d,

$J = 14,4$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,76 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,69-4,59 (m, 2H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,79 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 1H).

(S)-2-((6-((4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 243)



Стадия I

Перемешивали смесь N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (163 мг, 1,14 ммоль), метил-4-йодбензоата (3,0 г, 11,45 ммоль), 2H-триазола (1,19 г, 17,17 ммоль), йодида меди (I) (218 мг, 1,14 ммоль), карбоната цезия (5,60 г, 17,17 ммоль) в ДМФА (30 мл) в течение 16 часов при 120°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ТСХ не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакцию смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, и очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=10:1) с получением целевого продукта метил-4-(триазол-2-ил)бензоата (720 мг, 3,54 ммоль, выход 31,0%) и побочного продукта метил-4-(триазол-1-ил)бензоата (430 мг, 2,12 ммоль, выход 18,5%) в виде

бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 2

Перемешивали смесь метил-4-(триазол-2-ил)бензоата (200 мг, 0,984 ммоль), алюмогидрида лития (37 мг, 0,984 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 2 часов при 30°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ТСХ не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, и очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=10:1) с получением целевого продукта [4-(триазол-2-ил)фенил]метанола (150 мг, 0,856 ммоль, выход 87,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 176; время удерживания (0,01% NH₄HCO₃) = 1,15 мин.

Стадия 3

Перемешивали смесь 2-бром-6-фторпиридина (151 мг, 0,856 ммоль), [4-(триазол-2-ил)фенил]метанола (150 мг, 0,856 ммоль) и гидрида натрия (20 мг, 0,856 ммоль) в ТГФ (10 мл) в течение 2 часов при 30°C в RBF в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc=20:1) с получением целевого продукта 2-бром-6-[[4-(триазол-2-ил)фенил]метокси]пиридина (170 мг, 0,513 ммоль, выход 60,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: [M+H]⁺ = 176,0; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,40 мин.

Стадия 4

Перемешивали смесь метил-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (148 мг, 0,317 ммоль), 2-бром-6-[[4-(триазол-2-ил)фенил]метокси]пиридина (105 мг, 0,317 ммоль) и карбоната натрия (101 мг, 0,951 ммоль) в воде (4 мл) и диоксане (15 мл) в течение 2 часов при 100°C в атмосфере N₂ до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом с использованием EtOAc и концентрировали объединенные органические слои в вакууме, очищали путем хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=20:1) с получением целевого продукта метил-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-2-[[4-[6-[[4-(триазол-2-ил)фенил]метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-

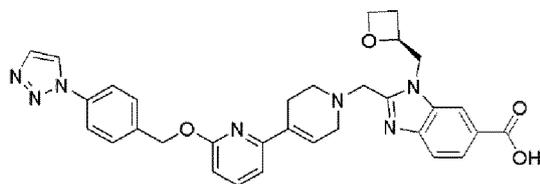
ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (160 мг, 0,270 ммоль, выход 85,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 592,0$; время удерживания (0,01% NH_4HCO_3) = 1,77 мин.

Стадия 5

Перемешивали смесь метил-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-2-[[4-[6-[4-(триазол-2-ил)фенил]метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (160 мг, 0,270 ммоль), гидрата гидроксида лития (11 мг, 0,270 ммоль) в метаноле (1 мл) и воде (1 мл) в течение 2 часов при 20°C в RBF в атмосфере N_2 до тех пор, пока анализ ЖХМС не указывал на завершение взаимодействия, доводили pH реакционной смеси до pH=2 при помощи водн. HCl, очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта 3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-2-[[4-[6-[4-(триазол-2-ил)фенил]-метокси]-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (68 мг, 0,118 ммоль, выход 43,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: $[M+H]^+ = 578,0$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,54 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,01 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,74-7,57 (m, 4H), 7,08 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,06 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,71 (dd, $J=51,6, 10,1$ Гц, 3H), 4,40 (dd, $J=42,7, 7,6$ Гц, 3H), 3,99 (dd, $J=60,9, 13,5$ Гц, 4H), 3,25 (s, 7H), 2,75 (s, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,40 (d, $J=7,8$ Гц, 2H).

(S)-2-((6-((4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 244)



Соединение 244

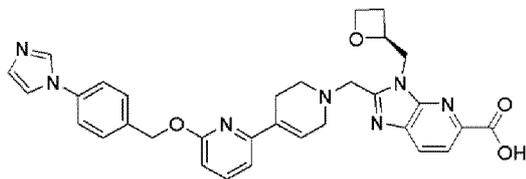
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 578,0$; время удерживания (0,01% ТФУК) = 1,29 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,81 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,86 (m, 4H), 7,81 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,73-7,58 (m, 5H), 7,08 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,06 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,79 (dd, $J=15,1, 7,4$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=13,2$ Гц, 1H),

4,45 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,71 (d, $J=32,8$ Гц, 4H), 2,40 (d, $J=8,5$ Гц, 3H).

(S)-2-((4-(6-(4-(1H-имидазол-1-ил)бензилокси)пиридин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота (соединение 245)



Соединение 245

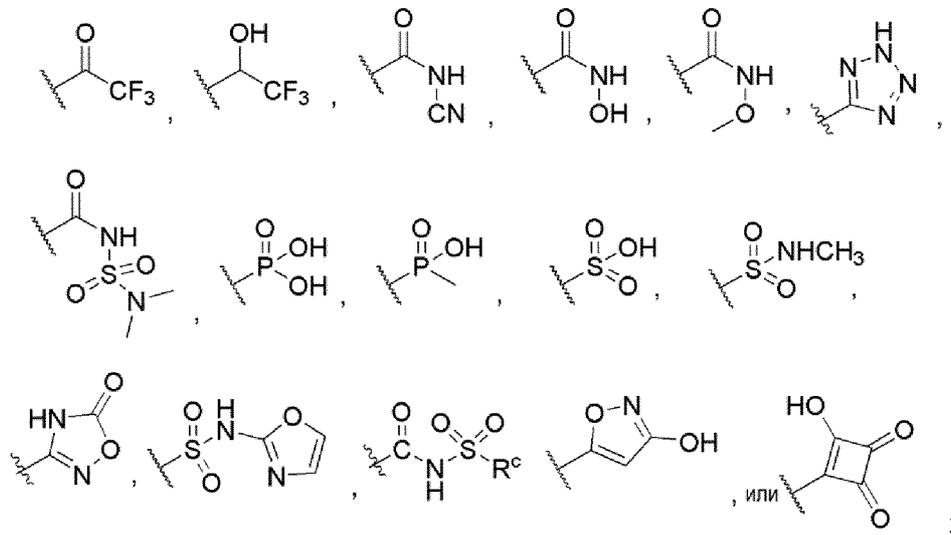
Получали аналогично соединению 19.

ЖХМС: $[M+H]^+ = 579,0$, время удерживания (10 мМ NH_4HCO_3) = 1,40 мин.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26-8,23 (ушир. s, 1H), 8,12 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,74 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,83 (dd, $J=14,7, 6,6$ Гц, 1H), 4,70 (dd, $J=14,6, 4,0$ Гц, 1H), 4,46 (dd, $J=14,1, 7,1$ Гц, 1H), 4,35 (dt, $J=8,9, 6,0$ Гц, 1H), 4,13 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,03 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H).

и S;

EE представляет собой -COOH или производное карбоксильной группы, причем необязательно, указанное производное карбоксильной группы представляет собой:



R^a выбран из водорода, дейтерия, галогена, -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, представляющие собой R^a , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH и C_3 - C_6 насыщенного или частично насыщенного циклоалкила; и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^a или входящие в состав группы, представляющей собой R^a , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C_1 - C_3 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и C_1 - C_3 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и $NR^{5'}R^{6'}$;

R^b выбран из водорода, дейтерия, галогена, -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, представляющие собой R^b , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH и C_3 - C_6 насыщенного или частично насыщенного циклоалкила; и при этом арил, гетероарил,

насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^b или входящие в состав группы, представляющей собой R^b , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C_1 - C_3 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и C_1 - C_3 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и $NR^{5'}R^{6'}$;

R^c выбран из водорода, дейтерия, галогена, -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, представляющие собой R^c , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH и C_3 - C_6 насыщенного или частично насыщенного циклоалкила; и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^c или входящие в состав группы, представляющей собой R^c , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN и $NR^{5'}R^{6'}$;

R^d выбран из водорода, дейтерия, галогена, -CN, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, представляющие собой R^d , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN и насыщенного или частично насыщенного C_3 - C_6 циклоалкила; и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^d или входящие в состав группы, представляющей собой R^d , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN и $NR^{5'}R^{6'}$;

каждый R^1 независимо выбран из галогена, -CN, OH, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкинила, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкенил или C_1 - C_6 алкинил, представляющие собой R^1 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из

галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, и насыщенного или частично насыщенного C₃-C₆ циклоалкила (необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃); и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R¹ или входящие в состав группы, представляющей собой R¹, необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C₁-C₃ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH₃) и C₁-C₃ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH₃) и NR^{5'}R^{6'};

каждый R² независимо выбран из галогена, -CN, OH, оксо, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, NR^{5'}R^{6'}, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси, представляющие собой R², необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ и насыщенного или частично насыщенного C₃-C₆ циклоалкила (необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃); и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R² или входящие в состав группы, представляющей собой R², необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C₁-C₃ алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH₃) и C₁-C₃ алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH₃) и NR^{5'}R^{6'};

каждый R³ независимо выбран из галогена, -CN, OH, оксо, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, NR^{5'}R^{6'}, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси, представляющие собой R³, необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ и насыщенного или частично насыщенного C₃-C₆ циклоалкила (необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃); и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие

собой R^3 или входящие в состав группы, представляющей собой R^3 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C_1 - C_3 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и C_1 - C_3 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и $NR^{5'}R^{6'}$;

каждый R^4 представляет собой H, дейтерий, галоген, OH, -CN, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или $NR^{5'}R^{6'}$, причем C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси, представляющие собой R^4 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF_3 и насыщенного или частично насыщенного C_3 - C_6 циклоалкила (необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3);

каждый R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, CN, OH, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, 6-10-членного арила, 5-8-членного гетероарила, 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного циклоалкила и 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного гетероциклила, причем C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкенил или C_1 - C_6 алкинил, представляющие собой R^5 или R^6 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 и насыщенного или частично насыщенного C_3 - C_6 циклоалкила (необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3); и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^5 или R^6 или входящие в состав группы, представляющей собой R^5 или R^6 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C_1 - C_3 алкила (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и C_1 - C_3 алкокси (необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из F, OH и OCH_3) и $NR^{5'}R^{6'}$;

каждый $R^{5'}$ и $R^{6'}$ независимо выбран из водорода, дейтерия и C_1 - C_6 алкила;

причем необязательно два R^1 ; два R^2 ; два R^3 ; два R^4 ; R^1 и R^2 ; R^2 и R^3 ; R^a и R^1 ; R^a и R^2 ; R^1 и любой из R^5 , $R^{5'}$ (в группе, представляющей собой W) или R^6 ; R^a и любой из R^5 , $R^{5'}$ (в группе, представляющей собой W) или R^6 ; R^2 и любой из R^5 , $R^{5'}$ (в группе, представляющей собой W) или R^6 ; R^5 и R^6 ; любые две группы, выбранные из R^c , R^d , R^e и R^f ; или R^4 и любой один из R^c , R^d , R^e и R^f ; совместно с соответствующим(-и) промежуточным(-и) атомом(-ами) углерода или гетероатомом(-ами) образуют фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-8-

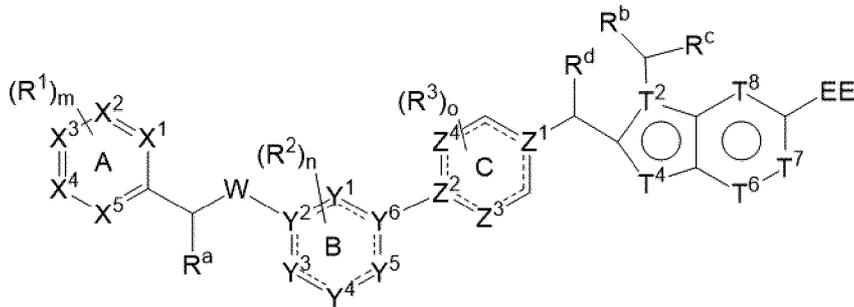
членный насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или 4-8-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, оксо и насыщенного или частично насыщенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, при этом $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN , CF_3 , OH , OCH_3 , OCH_2CH_3 и насыщенного или частично насыщенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, где циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN , CF_3 , OH , OCH_3 , OCH_2CH_3 ;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 и 4,

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5, и

o представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

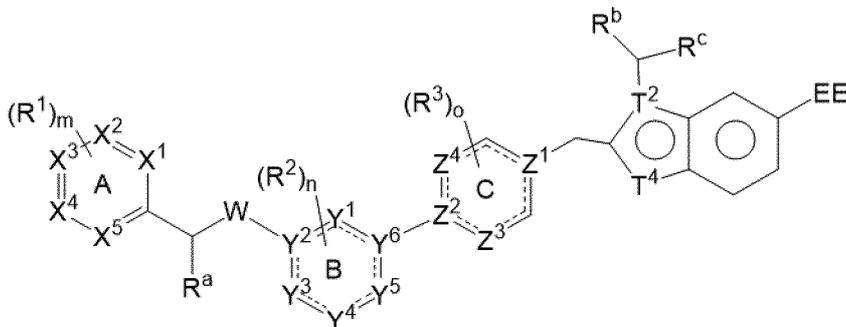
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено структурной формулой (II-A):



(II-A),

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где R^d представляет собой H , F , CH_3 или CF_3 .

3. Соединение по п.1 или п.2, отличающееся тем, что указанное соединение представлено структурной формулой (III-A):

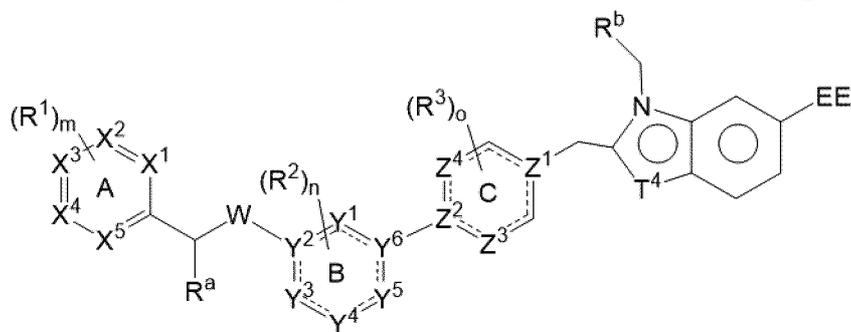


(III-A),

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где T^2 представляет собой N , и T^4 представляет

собой N или CR⁴, причем R⁴ представляет собой H, галоген, OH, CN, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил или C₁-C₃ алкокси; или T² представляет собой C, и T⁴ представляет собой NR⁴, причем R⁴ представляет собой H, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ галогеналкил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанное соединение представлено структурной формулой (IV-A):



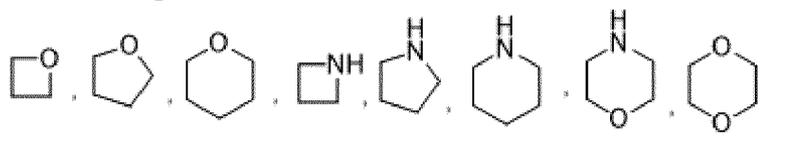
(IV-A),

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где

T⁴ представляет собой N или CH; и

R^a представляет собой H, CH₃ или CF₃; или R^a, R¹ и X⁵ совместно с соответствующими промежуточными атомами углерода образуют 5-7-членный циклоалкенил или 5-7-членный частично насыщенный моногетероцикл.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что R^b представляет собой

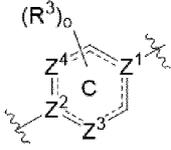


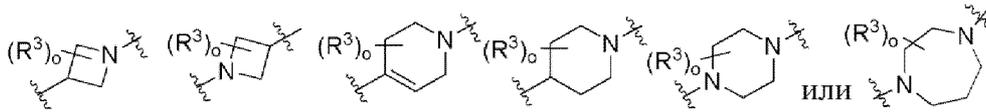
где R^b необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо, CN, F, Cl, C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкокси, при этом C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкокси в составе группы, представляющей собой R^b, необязательно замещены 1 или 2 группами, выбранными из F, OH и OCH₃.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что R^b представляет собой

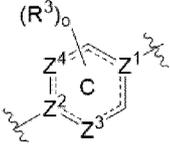
C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 алкокси или $NR^{5'}R^{6'}$; и o представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3.

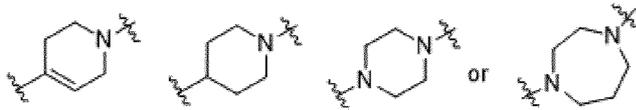
9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся

тем, что  представляет собой



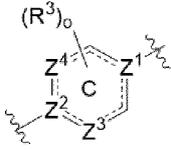
10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся

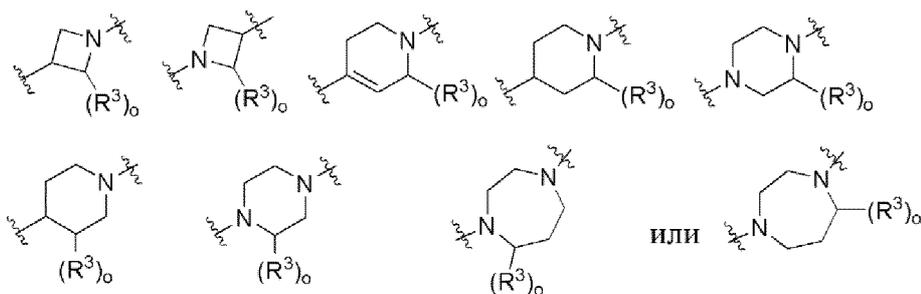
тем, что  представляет собой



, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из галогена, CN и оксо; или две группы R^3 совместно с кольцом С образуют мостиковый (C_5-C_8) гетероциклилен или мостиковый (C_5-C_8) циклоалкилен.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся

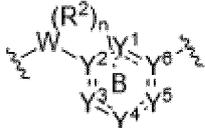
тем, что  представляет собой

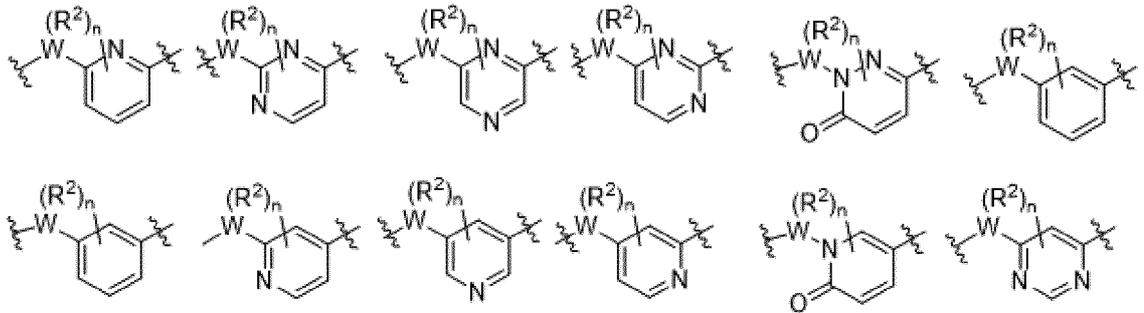


где R^3 представляет собой галоген, CN, оксо, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3

или CH_2CF_3 ; и α равен 0 или 1.

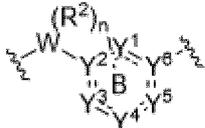
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся

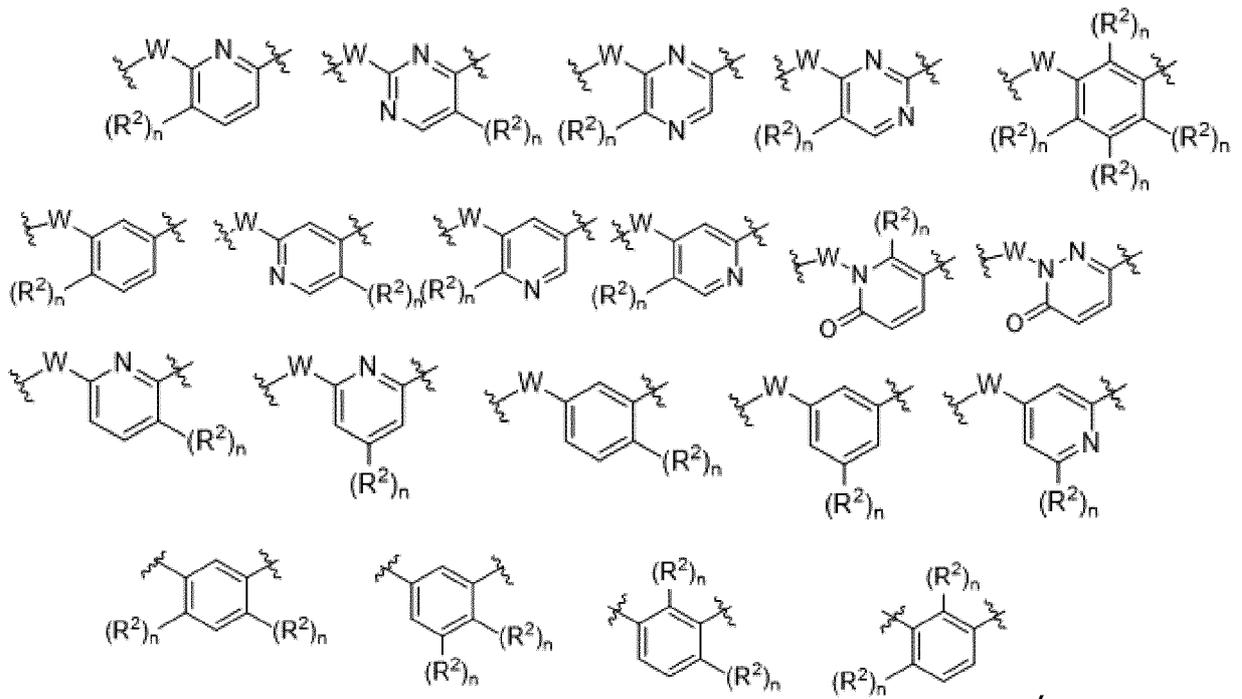
тем, что  представляет собой



где каждый R^2 независимо выбран из галогена, $-\text{CN}$, OH , оксо, C_1 - C_2 алкила, C_1 - C_2 галогеналкила и C_1 - C_2 алкокси; и n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся

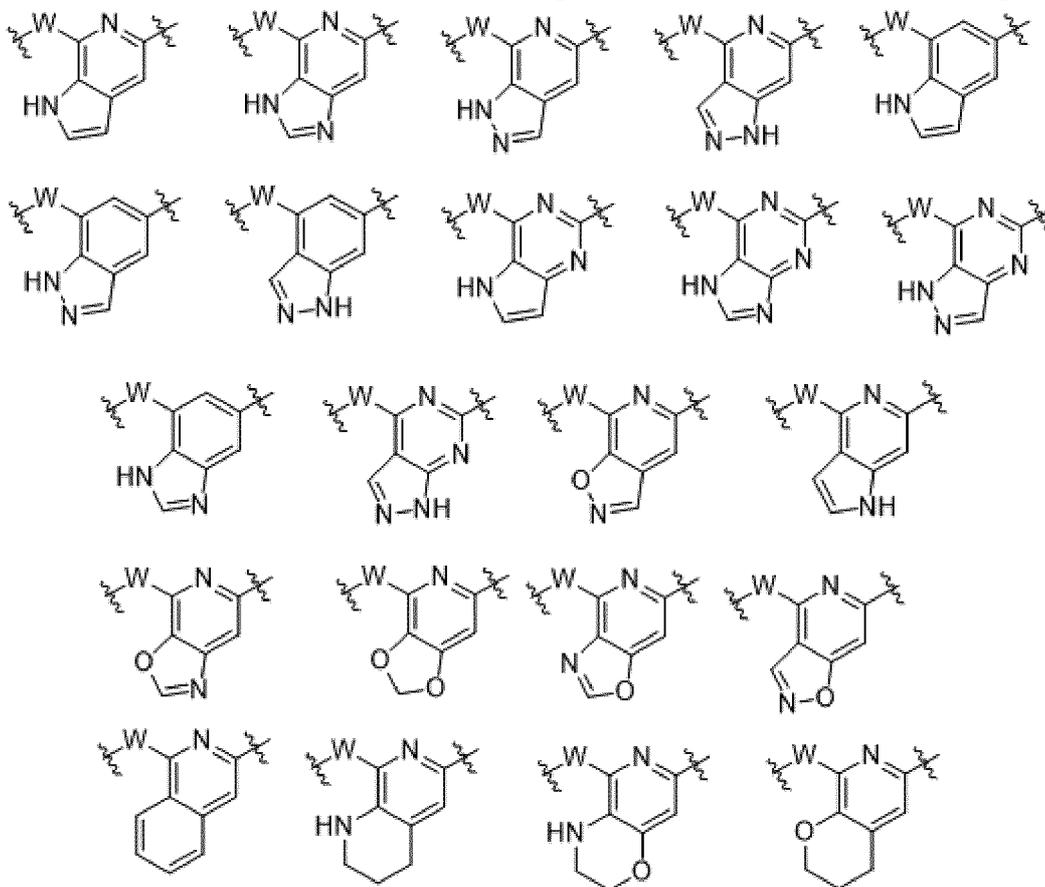
тем, что  представляет собой



где R^2 представляет собой галоген, $-\text{CN}$, OH , оксо, C_1 - C_2 алкил, C_1 - C_2 галогеналкил или C_1 - C_2 алкокси, n равен 0 или 1, и не более

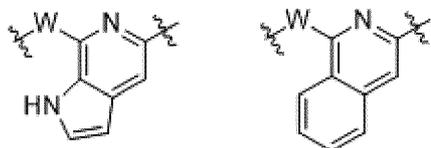
чем два R^2 присоединены к кольцу В.

14. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что две группы R^2 совместно с кольцом В образуют бициклическую структуру:



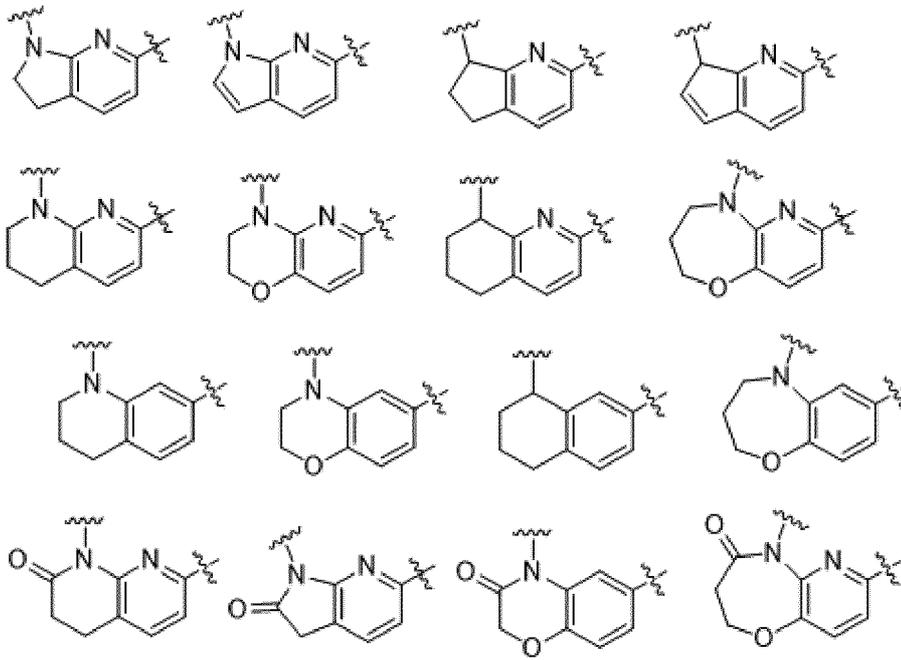
каждая из которых необязательно замещена 1 или 2 группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF_3 , C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 алкокси, $-NH_2$, $-NHC_1-C_2$ алкила и $-N(C_1-C_2)$ алкил) ₂.

15. Соединение по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что две группы R^2 совместно с кольцом В образуют бициклическую структуру:



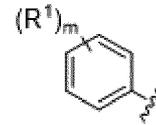
каждая из которых необязательно замещена галогеном.

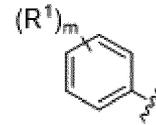
16. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что W и кольцо В образуют бициклическую структуру:



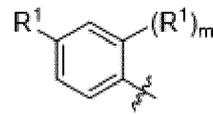
каждая из которых необязательно замещена 1 или 2 группами, выбранными из галогена, оксо, CN, CF₃, -NH₂, -NHC₁-C₂ алкила и -N(C₁-C₂ алкил)₂.

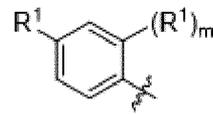
17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся



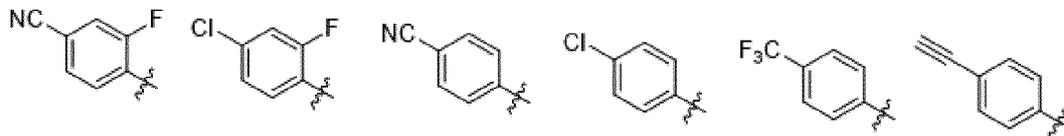
тем, что кольцо А представляет собой , каждый R¹ независимо выбран из галогена, OH, CN, CF₃, C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ галогеналкила, C₁-C₂ алкокси, -NH₂, -NHC₁-C₂ алкила, -N(C₁-C₂ алкил)₂ и C₂-C₄ алкинила, необязательно замещенного циклопропаном; и m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся

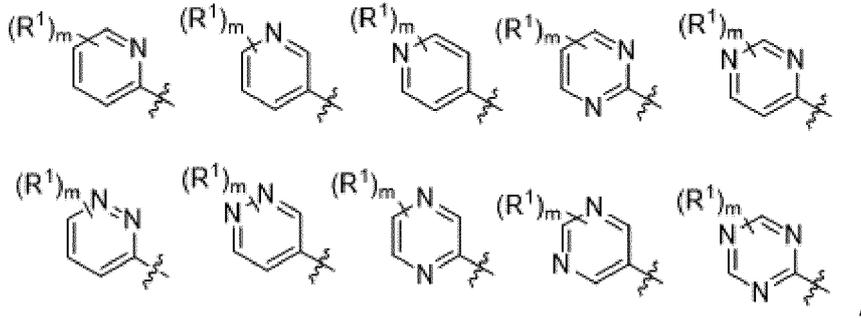


тем, что кольцо А представляет собой , и m равен 0 или 1, и R¹ представляет собой галоген, CN, CH₃, CF₃, OH, или C₂-C₄ алкинил, необязательно замещенный циклопропаном; предпочтительно

кольцо А представляет собой

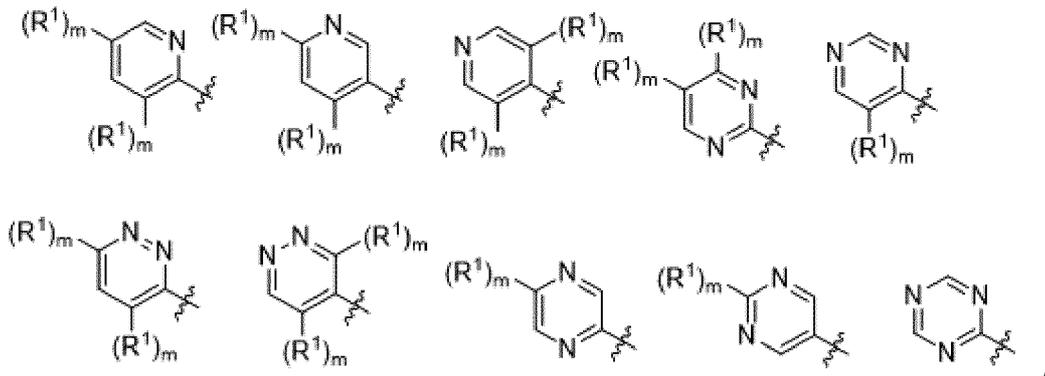


19. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



каждый R^1 независимо выбран из галогена, OH , CN , CF_3 , C_1-C_2 алкила, C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_2 алкокси, $-NH_2$, $-NHC_1-C_2$ алкила, $-N(C_1-C_2$ алкил) $_2$ и C_2-C_4 алкинила, необязательно замещенного циклопропаном; и m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

20. Соединение по п.19 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой

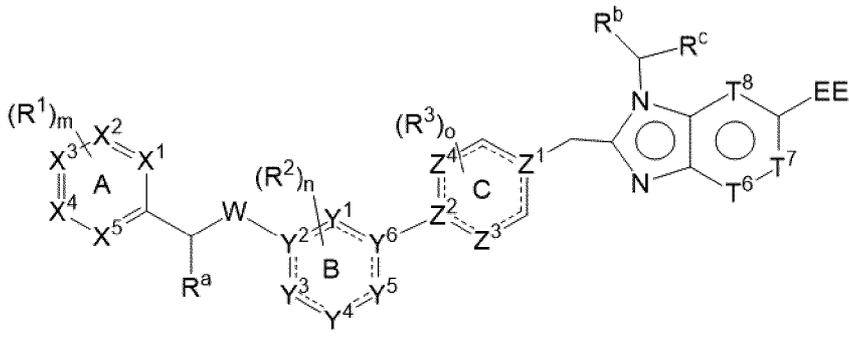


каждое из которых необязательно замещено галогеном, OH , CN , $C\equiv CH$, CH_3 или CF_3 , m равен 0 или 1.

21. Соединение по любому из пп. 1-15 и 17-20 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что W представляет собой O , NH или CH_2 .

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что R^1 выбран из галогена, CN , CH_3 , CF_3 и $C\equiv CH$.

23. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено структурной формулой (I'):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, где

----- обозначает простую связь или двойную связь;

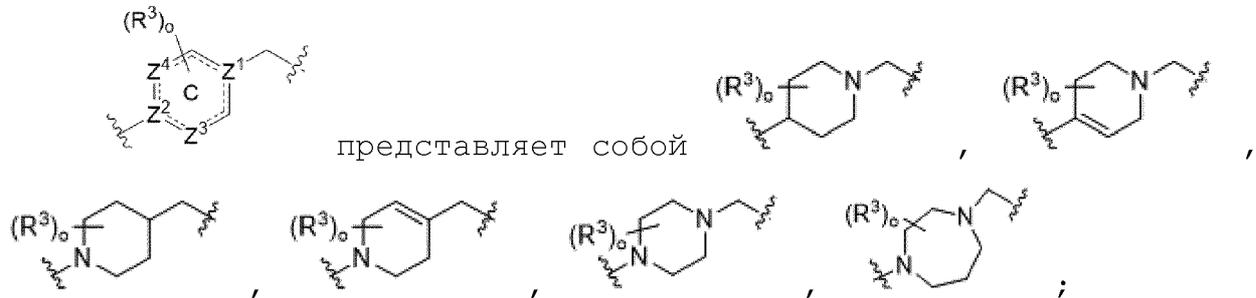
каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо выбран из N и CH; причем не более чем три из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой N, и кольцо A не содержит 3 атома азота в кольце в 3 смежных положениях;

W выбран из O, $CR^{5'}R^{6'}$ и $NR^{5'}$;

каждый Y^1 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо выбран из N, NH, CH и CH_2 ;

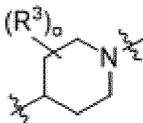
каждый Y^2 и Y^6 независимо выбран из N, C или CH;

причем в кольце B присутствует не более 3 атомов азота, и кольцо B не содержит 3 атома азота в кольце в 3 смежных положениях;



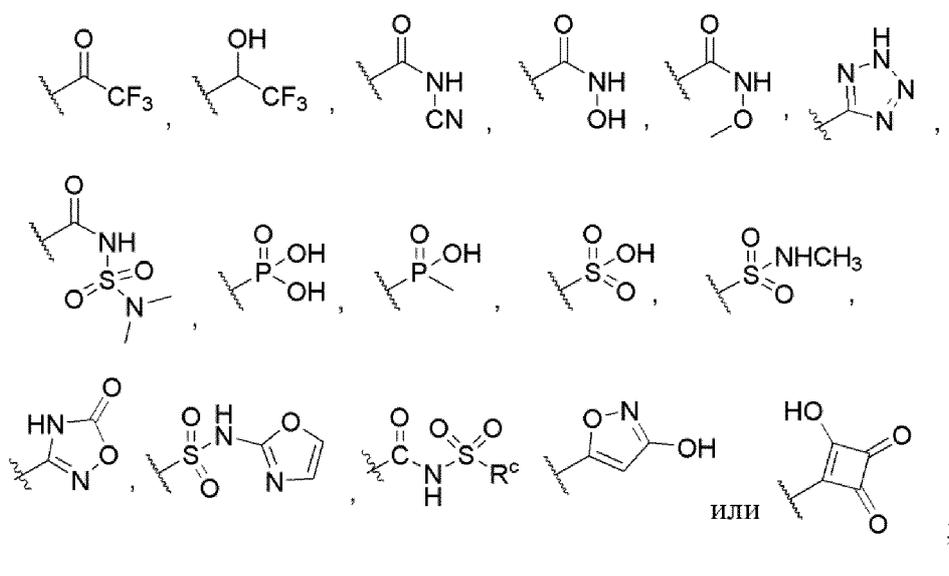
при условии, что если кольцо B представляет собой

то (1) W не является O, и/или (2) кольцо C не является

и/или (3) кольцо C не является , где Z^1 представляет собой N, и/или (4) кольцо A не является фенилом;

каждый T^6 , T^7 и T^8 независимо выбран из N и CR^4 ; и не более 2 из T^6 , T^7 и T^8 выбраны из N;

ЕЕ представляет собой $-\text{COOH}$,



R^a выбран из водорода, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, $NR^{5'}R^{6'}$, причем C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси, представляющие собой R^a , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN и OH;

R^b представляет собой 5-6-членный гетероарил или 4-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, причем гетероарил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^b , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 гидроксialкила, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 галогеналкокси;

R^c представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый R^1 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $NR^{5'}R^{6'}$, фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный насыщенный или частично насыщенный циклоалкил и 3-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, причем C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, представляющие собой R^1 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, CN, OH и C_3-C_6 циклоалкила; и при этом арил, гетероарил, насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, представляющие собой R^1 или входящие в состав группы, представляющей собой R^1 , необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, оксо, CN, OH, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 гидроксialкила, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 гидроксialкокси и $NR^{5'}R^{6'}$;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси и $NR^{5'}R^{6'}$;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, $-CN$, оксо, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси; и/или

два R^3 совместно с кольцом C образуют 6-10-членный мостиковый гетероциклил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

каждый R^4 независимо представляет собой H , галоген или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена;

каждый $R^{5'}$ и $R^{6'}$ независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

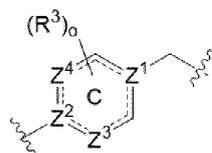
причем необязательно два R^1 ; два R^2 ; два R^3 ; R^a и R^1 ; R^a и R^2 ; R^1 и $R^{5'}$; R^2 и $R^{5'}$; совместно с соответствующим(-и) промежуточным(-и) атомом(-ами) углерода или гетероатомом(-ами) образуют фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный насыщенный или частично насыщенный циклоалкил или 4-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, $-CN$, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси и $NR^{5'}R^{6'}$;

m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

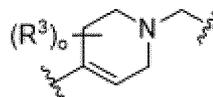
n равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

o равен 0, 1, 2, 3 или 4.

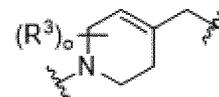
24. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что



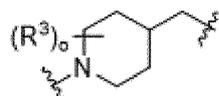
представляет собой



,

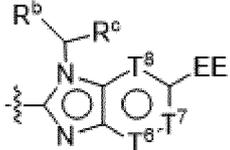
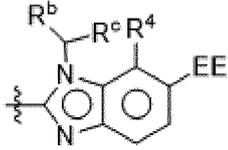


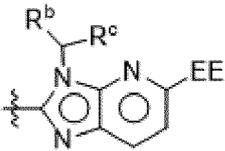
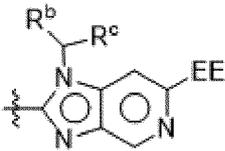
или



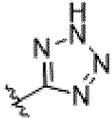
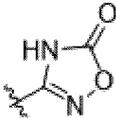
, где R^3 независимо представляет собой галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил; и o равен 0, 1 или 2.

25. Соединение по пп. 23 или 24 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся

тем, что  представляет собой ,

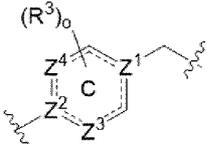
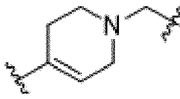
 или , где R⁴ представляет собой H или галоген, предпочтительно H или F.

26. Соединение по любому из пп. 23-25 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что EE представляет собой -COOH, -C(O)NHOH, -C(O)NHSO₂CH₃, -

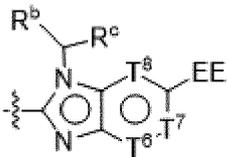
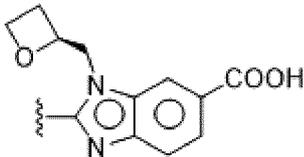
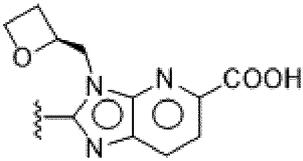
C(O)NHSO₂CF₃,  или .

27. Соединение по любому из пп. 23-26 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что R^b представляет собой ,  или ; каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₃ алкила; и R^c представляет собой H или C₁-C₃ алкил.

28. Соединение по любому из пп. 23-27 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся

тем, что  представляет собой .

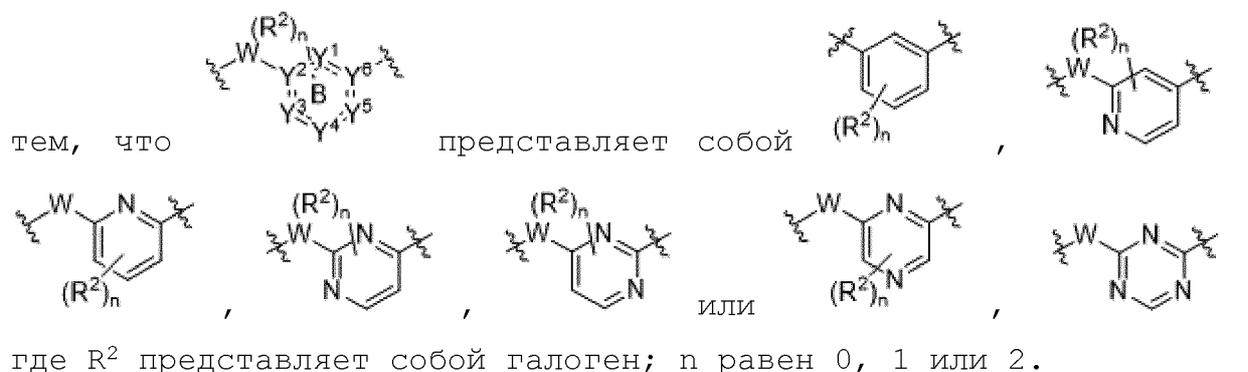
29. Соединение по любому из пп. 23-28 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся

тем, что  представляет собой  или .

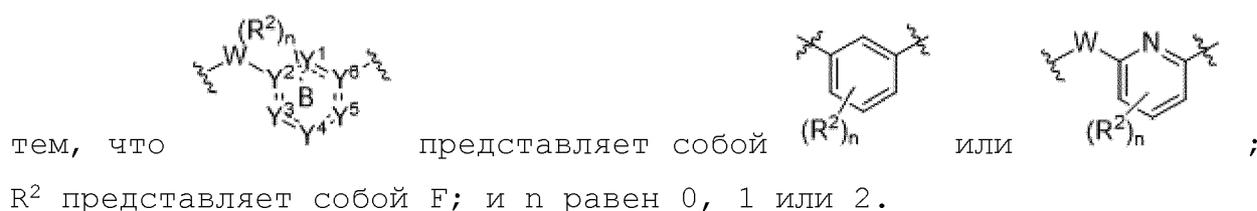
30. Соединение по любому из пп. 23-29 или его фармацевтически

приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что W представляет собой O, NH или CH₂, и R^a представляет собой H.

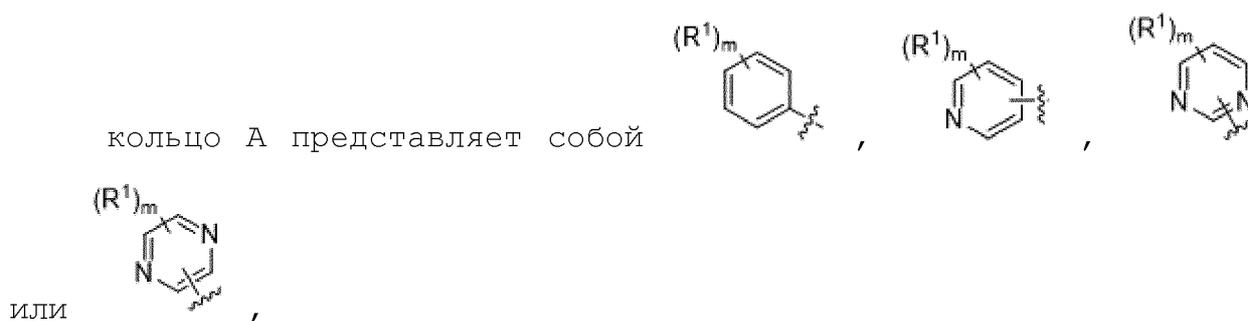
31. Соединение по любому из пп. 23-30 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся



32. Соединение по любому из пп. 23-31 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся



33. Соединение по любому из пп. 23-32 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что



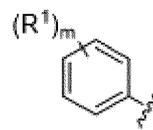
каждый R¹ независимо выбран из галогена, CN, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галогеналкокси, C₂-C₄ алкинила, необязательно замещенного циклопропилем, 5-6-членного гетероарила (где гетероатом в кольце представляет собой азот), необязательно замещенного C₁-C₄ алкилом; и/или

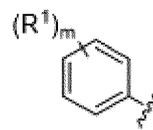
два R¹ совместно с соответствующими промежуточными атомами углерода образуют 4-7-членный гетероцикл (где гетероатом в кольце представляет собой азот и/или кислород), необязательно замещенный C₁-C₄ алкилом; и

m равен 0, 1, 2 или 3.

34. Соединение по любому из пп. 23-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что W представляет собой O.

35. Соединение по любому из пп. 23-34 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся



тем, что кольцо A представляет собой , каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 галогеналкила, C_1-C_4 алкокси, имидазолила, триазолила, пиридила и C_2-C_4 алкинила, необязательно замещенного циклопропилом; и m равен 0, 1 или 2.

36. Соединение по любому из пп. 23-35 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что R^1 выбран из галогена и CN.

37. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, сольват или гидрат, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение, перечисленное в таблице 1.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или гидрат и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

39. Способ лечения кардиометаболических и связанных с ними заболеваний, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата или гидрата или фармацевтической композиции по п.38, где заболевание представляет собой диабет 1 типа (СД1), сахарный диабет 2 типа (СД2), преддиабет, идиопатический СД1, LADA, EOD, YOAD, MODY, диабет, связанный с нарушением питания, гестационный диабет, гипергликемию, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек, диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, отложение висцерального жира, апноэ во время сна, ожирение, нарушения питания, набор массы тела вследствие применения других агентов, избыточное пристрастие к

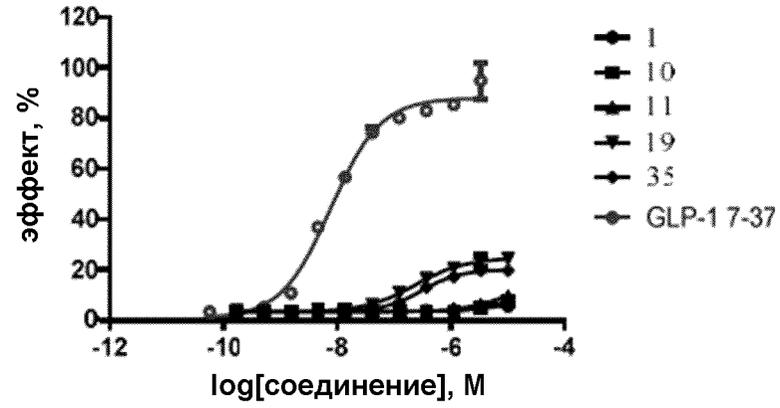
сахару, дислипидемию, гиперинсулинемию, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз, печеночно-клеточную карциному, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, заболевание периферических сосудов, гипертензию, дисфункцию эндотелия, нарушение растяжимости сосудов, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, травматическое повреждение мозга, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, липемию после приема пищи, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, болезнь Паркинсона, гипертрофию левого желудочка, болезнь периферических артерий, макулярную дегенерацию, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, транзиторные ишемические атаки, рестеноз сосудов, нарушение метаболизма глюкозы, состояния с нарушением уровня глюкозы в плазме натощак, гиперурикемию, подагру, эректильную дисфункцию, нарушения кожи и соединительных тканей, псориаз, язвы стопы, язвенный колит, избыточный уровень аполипопротеина В, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нарушение когнитивной деятельности, воспалительную болезнь кишечника, синдром короткого кишечника, болезнь Крона, колит, синдром раздраженного кишечника, предотвращение или лечение синдрома поликистозных яичников и лечение зависимости.

40. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата или гидрата или фармацевтической композиции по п.38 в получении лекарственного средства для лечения субъекта, нуждающегося в этом, страдающего от кардиометаболических и связанных с ними заболеваний, где заболевание представляет собой СД1, СД2, преддиабет, идиопатический СД1, LADA, EOD, YOAD, MODY, диабет, связанный с нарушением питания, гестационный диабет, гипергликемию, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек, диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, отложение висцерального жира, апноэ во время сна, ожирение, нарушения питания, набор массы тела вследствие применения других агентов, избыточное пристрастие к сахару, дислипидемию, гиперинсулинемию,

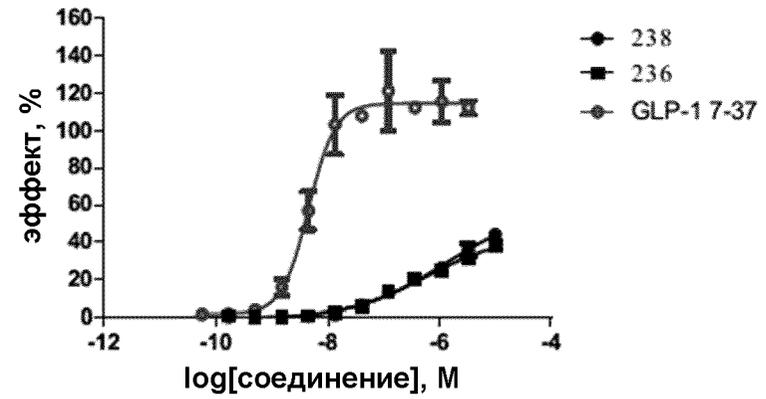
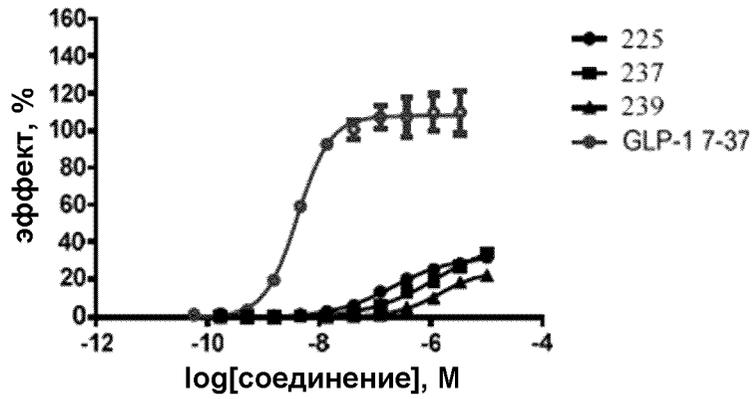
НАЖБП, НАСГ, фиброз, цирроз, печеночно-клеточную карциному, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, заболевание периферических сосудов, гипертензию, дисфункцию эндотелия, нарушение растяжимости сосудов, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, травматическое повреждение мозга, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, липемию после приема пищи, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, болезнь Паркинсона, гипертрофию левого желудочка, болезнь периферических артерий, макулярную дегенерацию, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, транзиторные ишемические атаки, рестеноз сосудов, нарушение метаболизма глюкозы, состояния с нарушением уровня глюкозы в плазме натощак, гиперурикемию, подагру, эректильную дисфункцию, нарушения кожи и соединительных тканей, псориаз, язвы стопы, язвенный колит, избыточный уровень аполипопротеина В, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нарушение когнитивной деятельности, воспалительную болезнь кишечника, синдром короткого кишечника, болезнь Крона, колит, синдром раздраженного кишечника, предотвращение или лечение синдрома поликистозных яичников и лечение зависимости.

По доверенности

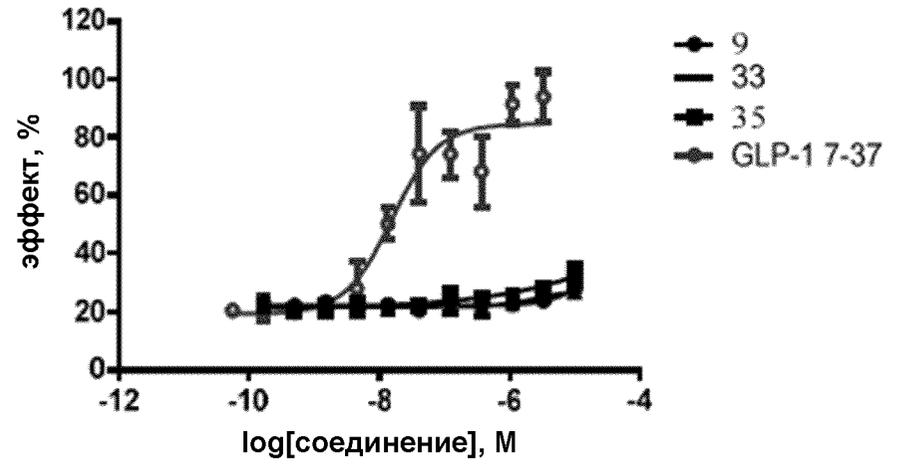
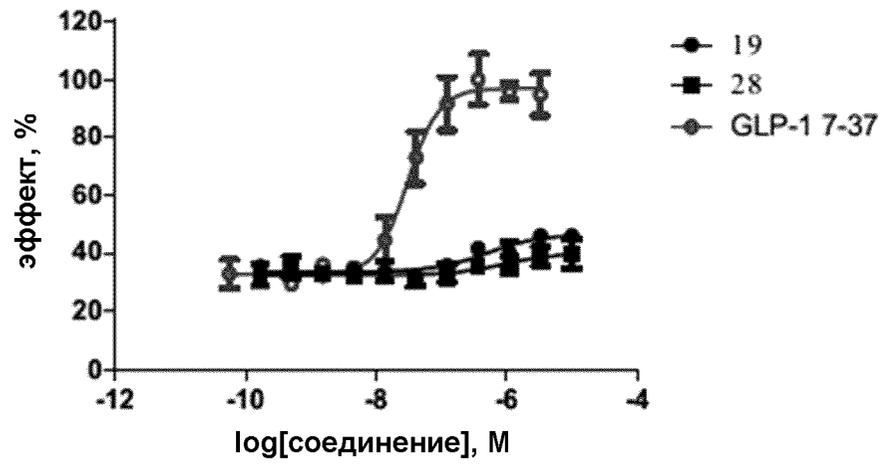
ФИГ. 1А



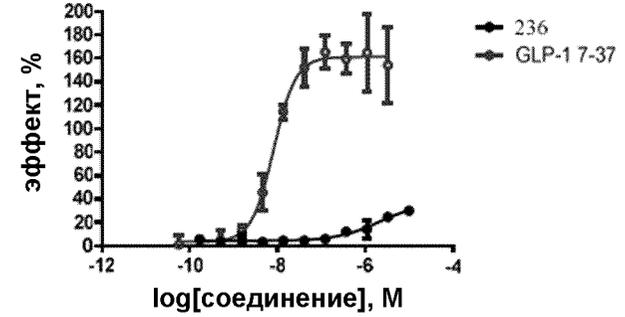
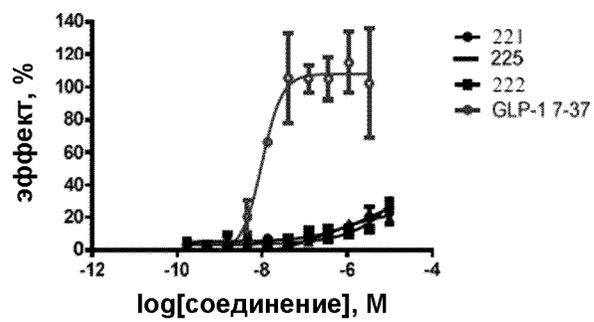
ФИГ. 1В



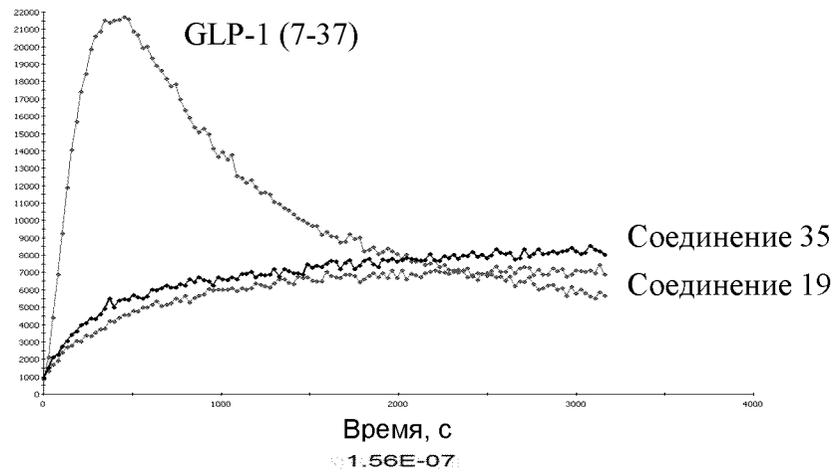
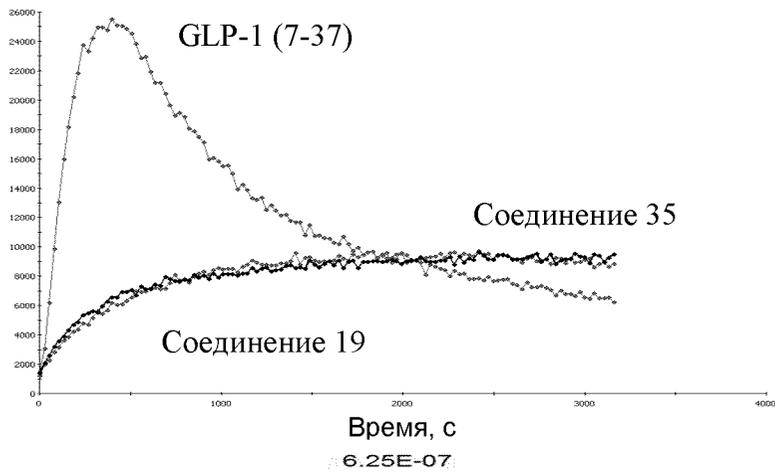
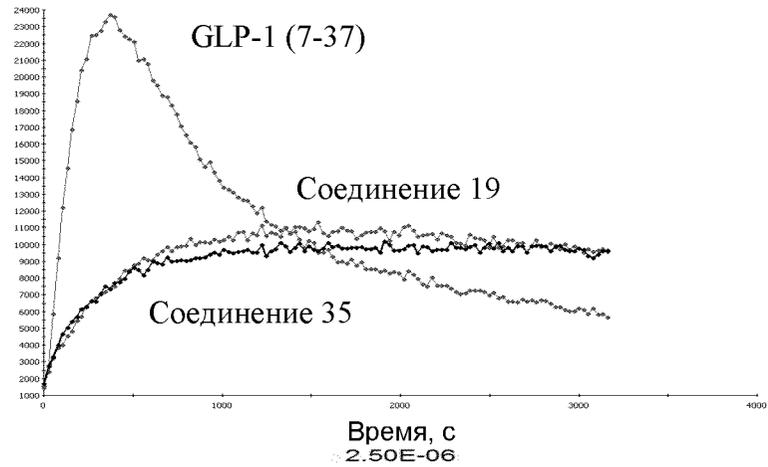
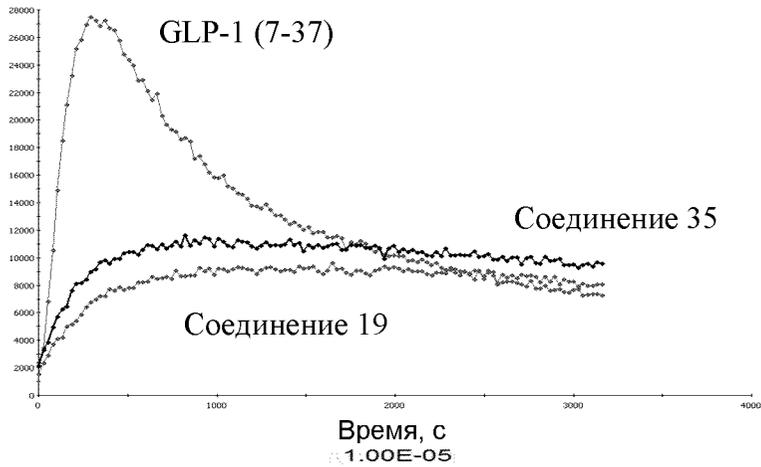
ФИГ. 2А



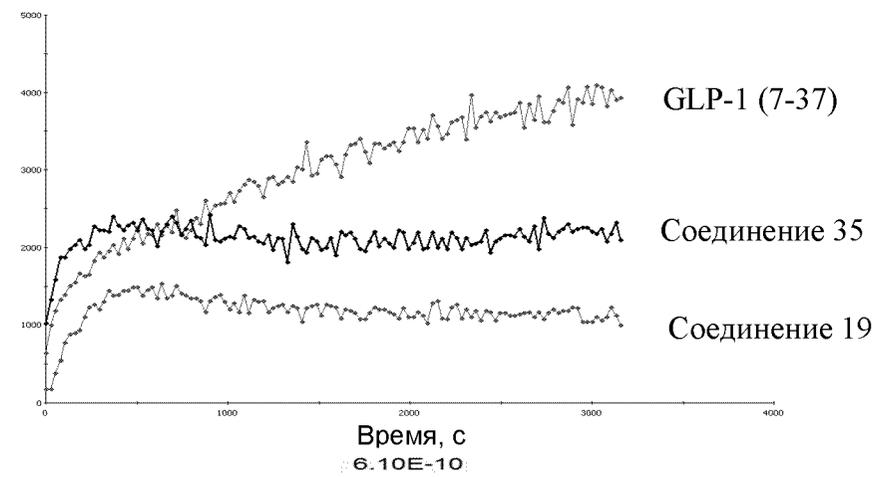
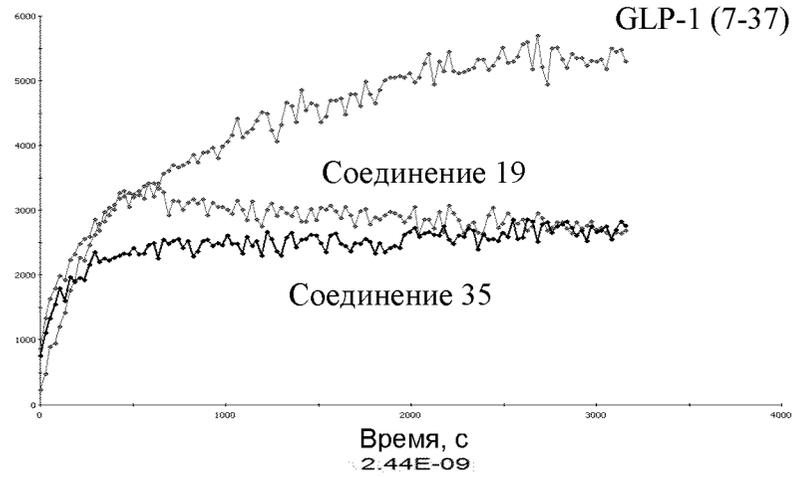
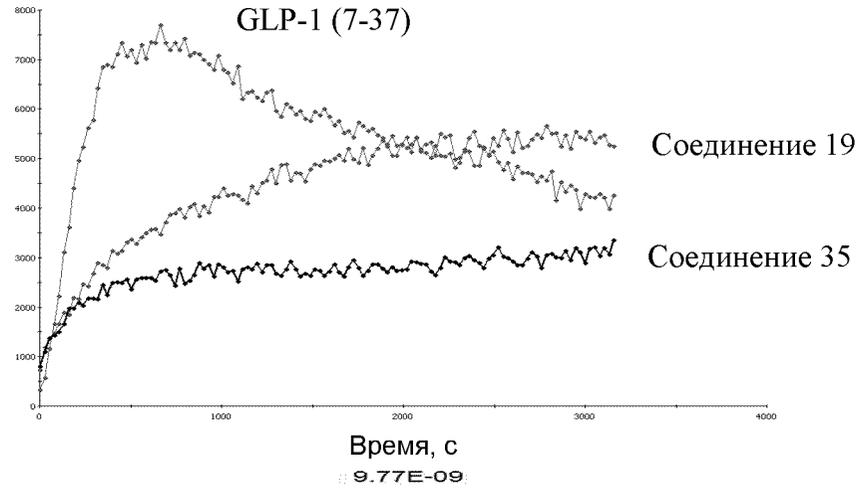
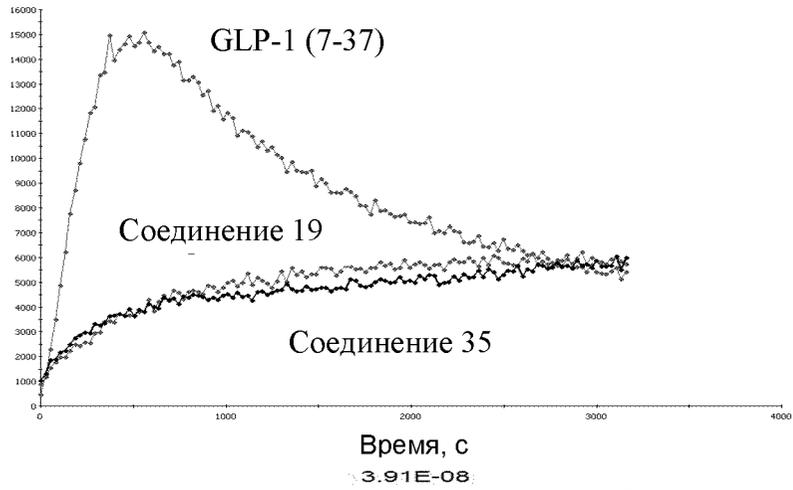
ФИГ. 2В



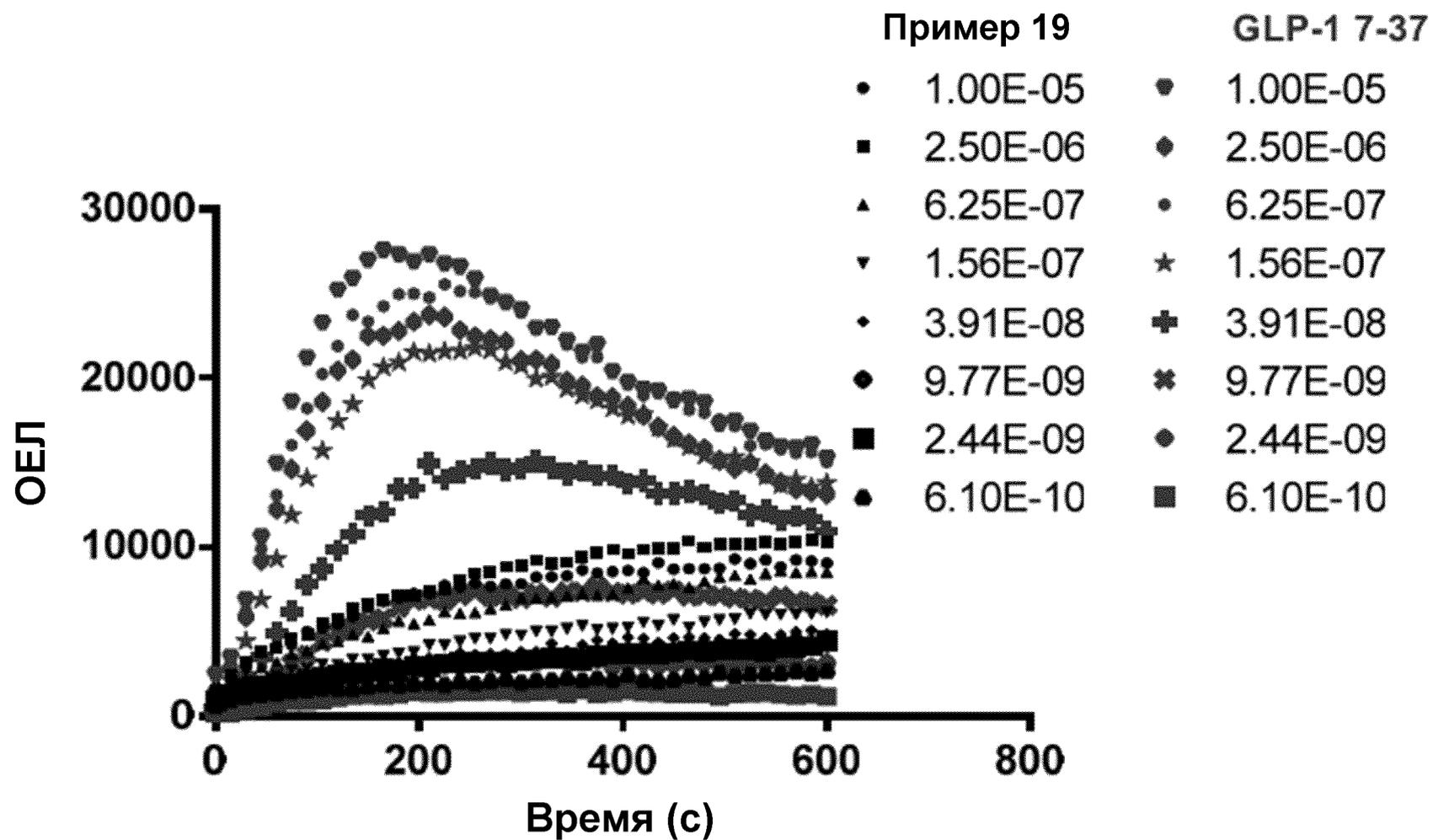
ФИГ. 3



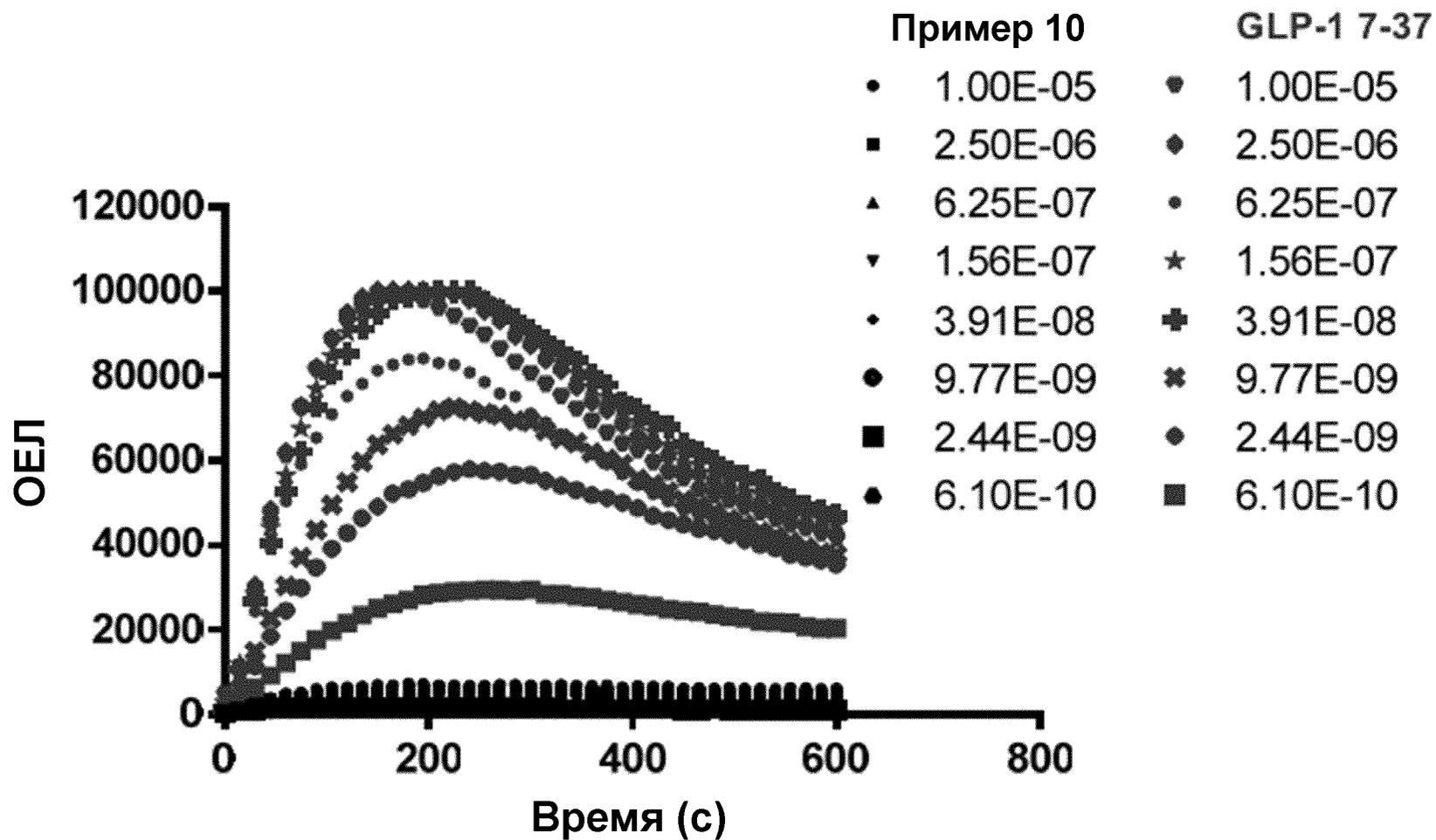
ФИГ. 4



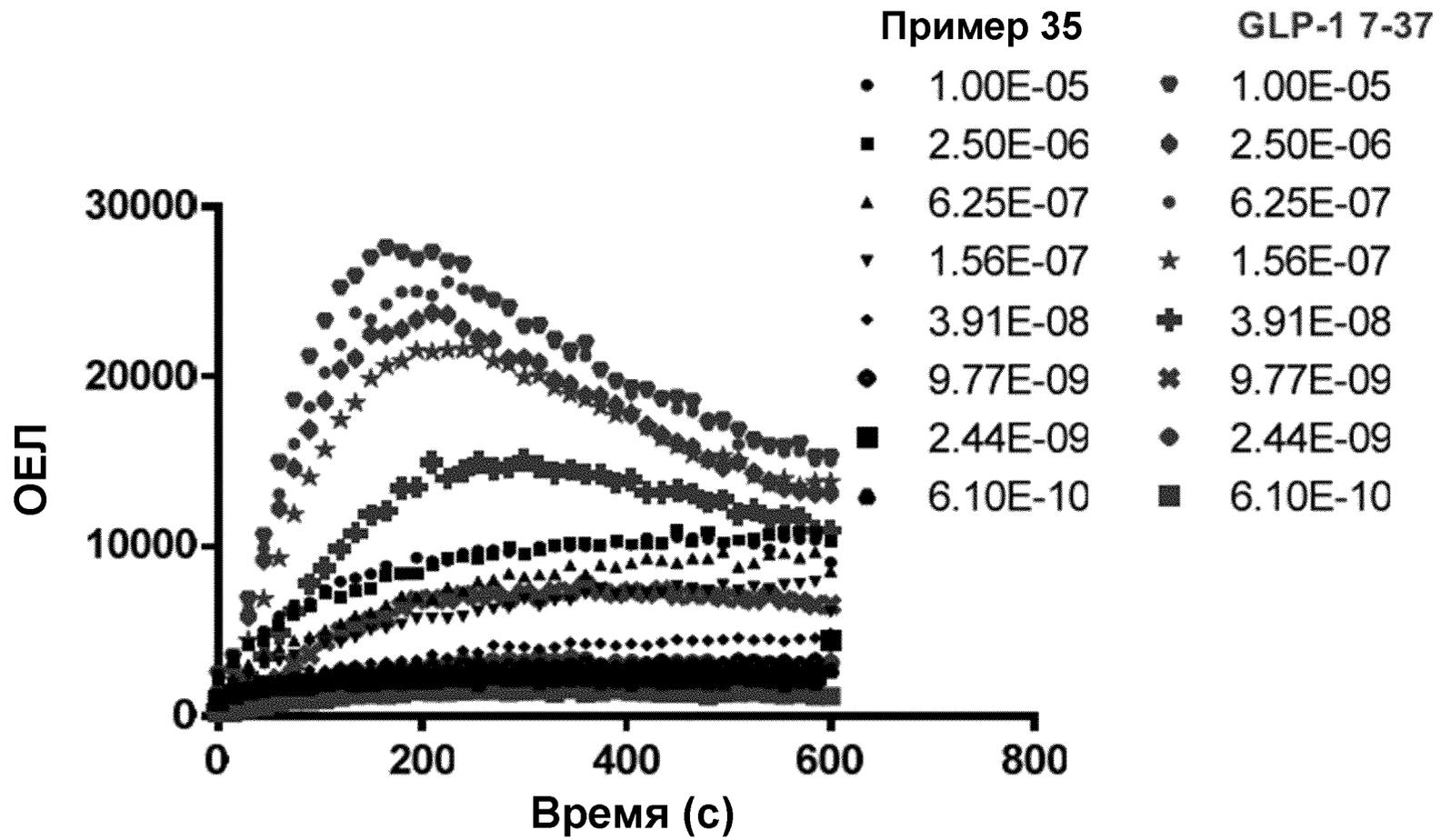
ФИГ. 5А



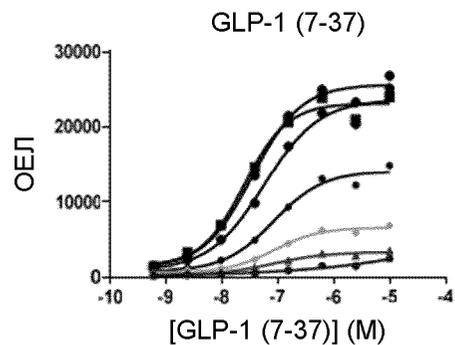
ФИГ. 5В



ФИГ. 5С

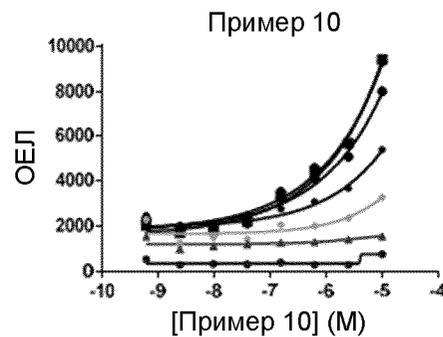


ФИГ. 6



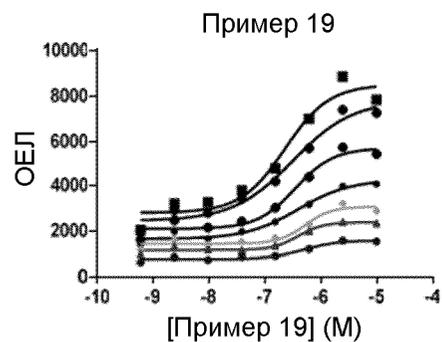
- 0с
- 15с
- 30с
- 60с
- 120с
- 210с
- 300с

	6мин
Коэф.накл.	0,93
ЕС50	2,54E-08
НРЕ	23004
ZPE	760
Диап.иссл.	30,27
Верхн.	23165
Нижн.	1414



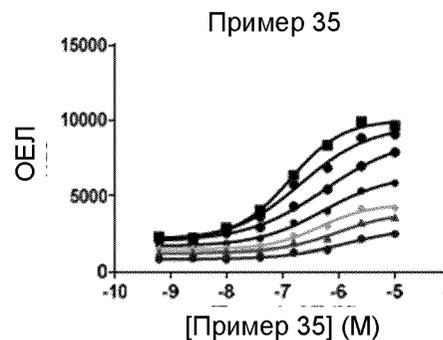
- 0с
- 15с
- 30с
- 60с
- 120с
- 210с
- 300с

	6мин
Коэф.накл.	0,41
ЕС50	>1,00E-05
НРЕ	100160
ZPE	2072
Диап.иссл.	48,34
Верхн.	8,82E+06
Нижн.	1589



- 0с
- 15с
- 30с
- 60с
- 120с
- 210с
- 300с

	6мин
Коэф.накл.	1,10
ЕС50	2,32E-07
НРЕ	23004
ZPE	760
Диап.иссл.	30,27
Верхн.	8498
Нижн.	2816

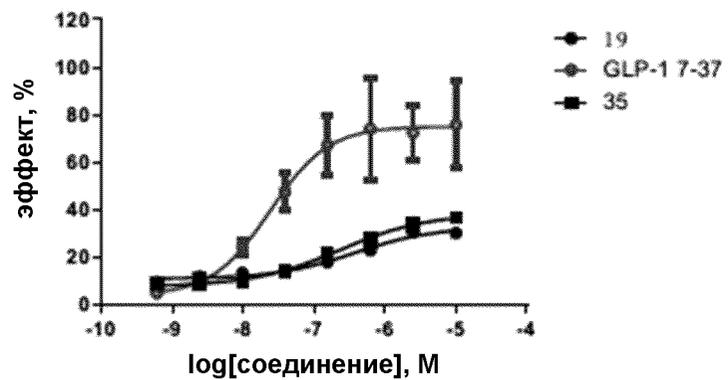


- 0с
- 15с
- 30с
- 60с
- 120с
- 210с
- 300с

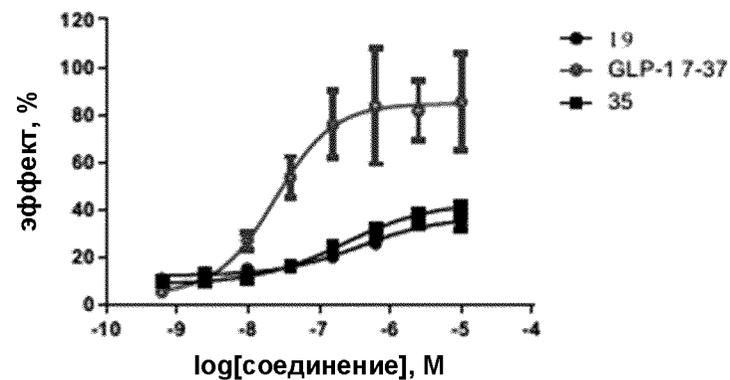
	6мин
Коэф.накл.	0,93
ЕС50	1,35E-07
НРЕ	23004
ZPE	760
Диап.иссл.	30,27
Верхн.	10060
Нижн.	2179

ФИГ. 7А

Данные через 3 мин

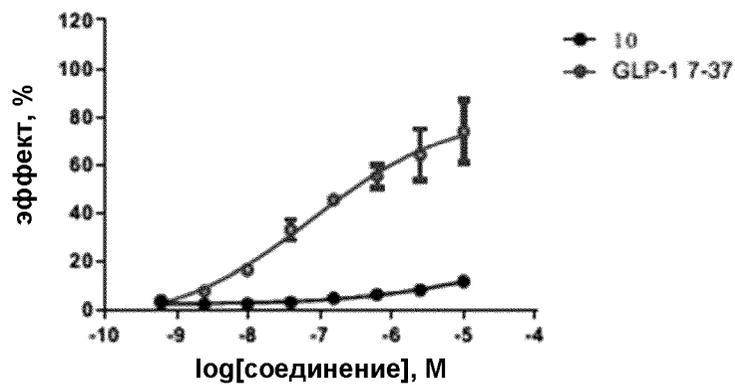


Данные через 5 мин

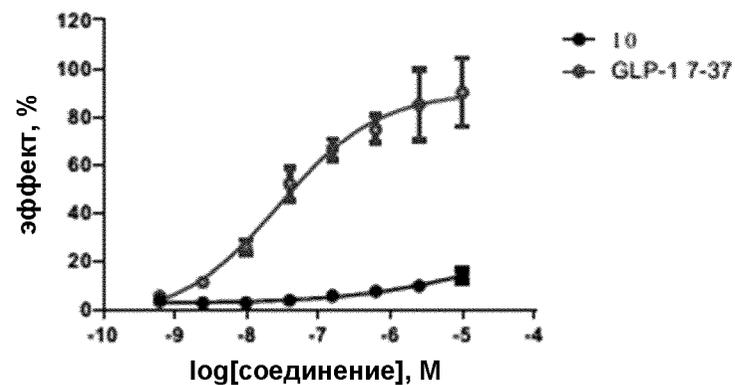


ФИГ. 7В

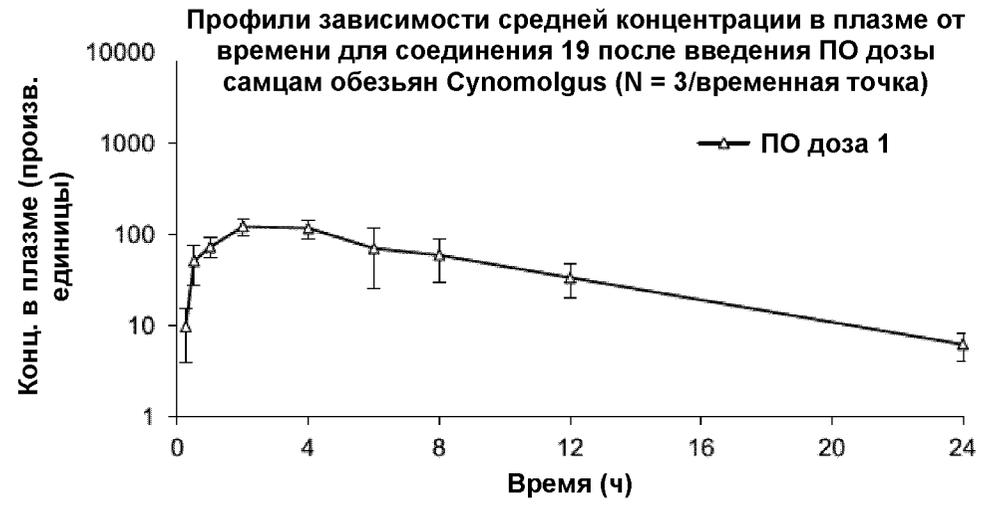
Данные через 3 мин



Данные через 5 мин

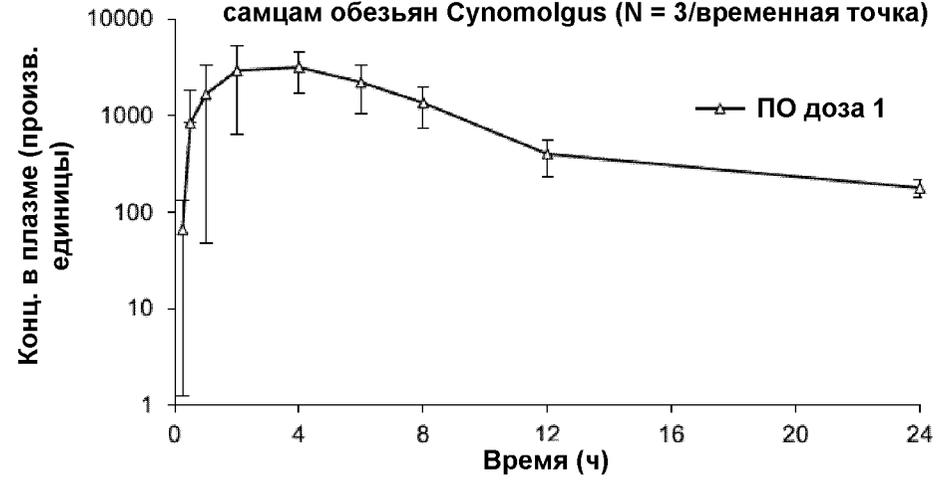


ФИГ. 8А



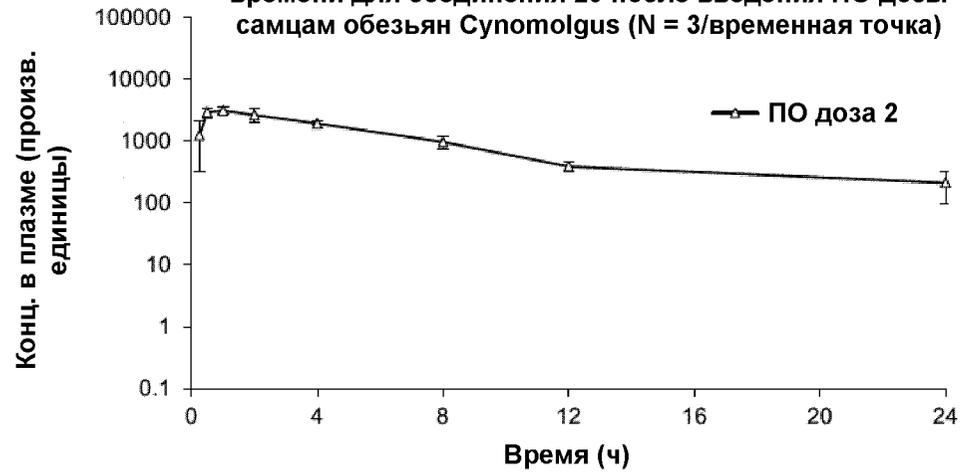
ФИГ. 8В

Профили зависимости средней концентрации в плазме от времени для соединения 28 после введения ПО дозы самцам обезьян *Suonomolgus* (N = 3/временная точка)

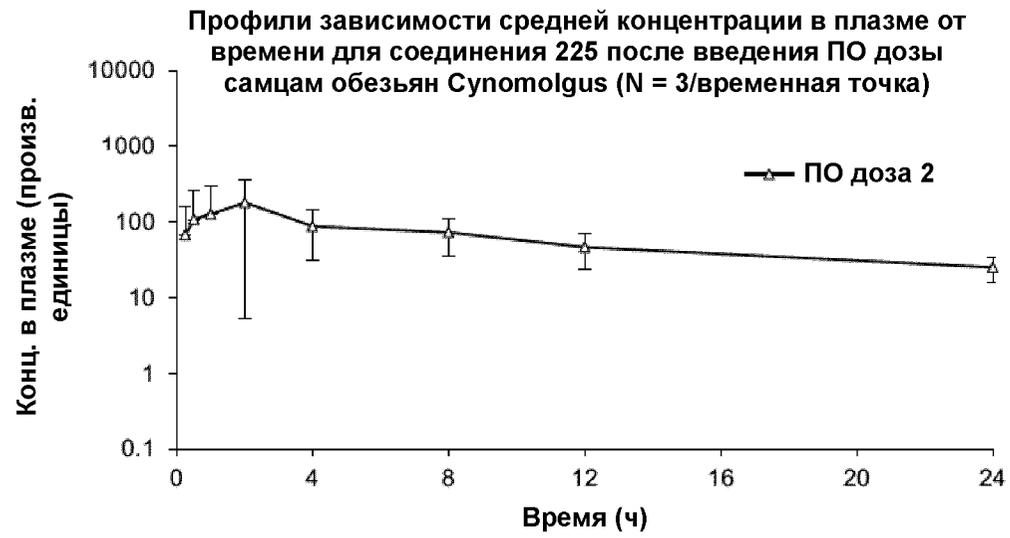


ФИГ. 8С

Профили зависимости средней концентрации в плазме от времени для соединения 29 после введения ПО дозы самцам обезьян *Synomolgus* (N = 3/временная точка)

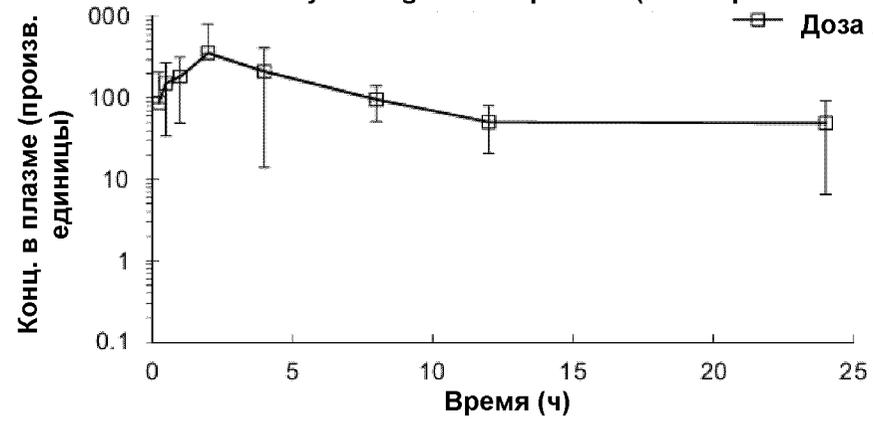


ФИГ. 8D



ФИГ. 8Е

Профили зависимости средней концентрации в плазме от времени для соединения 119 после введения ПО дозы самцам обезьян *Супотолгус* с ожирением (N = 3/временная точка)



ФИГ. 8F

