

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290950 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.29

(22) Дата подачи заявки  
2020.10.22

(51) Int. Cl. *C07D 401/10* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 403/06* (2006.01)  
*C07D 403/10* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 417/10* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 471/10* (2006.01)  
*C07D 493/10* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61K 31/4427* (2006.01)

---

(54) МОДУЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ GLP-1R

---

(31) 62/926,270; 63/028,187

(32) 2019.10.25; 2020.05.21

(33) US

(86) PCT/US2020/056867

(87) WO 2021/081207 2021.04.29

(71) Заявитель:  
ДЖИЛИД САЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Амманн Стивен Э., Бризгис  
Гедиминас Ж., Кэссиди Джеймс С.,  
Чин Элберт, Чоу Чиньхун, Коттелл  
Джероми Дж., Граупе Михаэль, Хун  
Чао-И, Коладузан Кавус, Шрёдер  
Скотт Д., Шапиро Натан Д., Шор  
Дэниел Дж., Шевчик Сюзанн М.,  
Тэйлор Джеймс Г., Томас-Тран  
Рианнон, Райт Натан И., Ян Чжэн-  
Юй, Зипфель Шейла М. (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

---

(57) В изобретении предложены агонисты GLP-1R и композиции, способы и их наборы. Такие соединения, как правило, пригодны для лечения опосредованного GLP-1 заболевания или состояния у человека.

---

A1

202290950

202290950

A1

## **МОДУЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ GLP-1R**

### **ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка имеет приоритет перед предварительной заявкой на патент США № 62/926,270, поданной 25 октября 2019 г., и предварительной заявкой на патент США № 63/028,187, поданной 21 мая 2020 г.; обе заявки включены в настоящий документ во всей их полноте для всех целей.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые связываются с рецепторами глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R) и действуют как агонисты или модуляторы GLP-1R. Данное изобретение дополнительно относится к применению указанных соединений для лечения и/или профилактики заболеваний и/или состояний.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляет собой пептидный гормон, секретируемый из энтероэндокринных клеток в кишечнике в ответ на прием пищи. Считается, что GLP-1 играет роль в регуляции гликемии после приема пищи посредством прямого усиления индуцированной пищей секреции инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, а также в стимулировании насыщения путем замедления прохождения пищи через кишечник. GLP-1 опосредует внутриклеточную передачу сигналов через рецептор GLP-1 (GLP-1R), который принадлежит к семейству рецепторов, связанных с G-белком, которые присутствуют на клеточной мембране и при активации могут приводить к накоплению вторичного мессенджера циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) может быть связан с признаками метаболического синдрома, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа, резистентность к инсулину и сердечно-сосудистое заболевание.

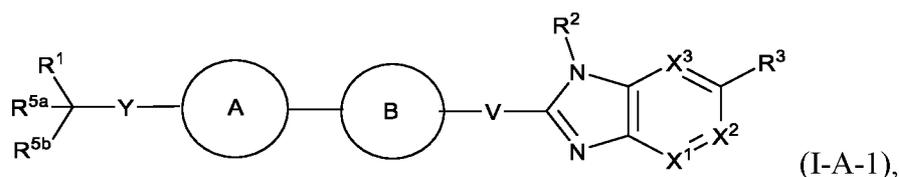
Агонисты GLP-1R в настоящее время исследуют в связи с диабетом, ожирением и НАСГ. Агонисты GLP-1R включают пептиды, такие как экзенатид, лираглутид и дулаглутид, которые были одобрены для контроля сахарного диабета 2-го типа. Такие пептиды преимущественно вводят путем подкожной инъекции. Агонисты GLP-1 для перорального применения также исследуются для лечения сахарного диабета 2-го типа. Некоторые агонисты GLP-1R, такие как лираглутид, дулаглутид и эксенатид, устойчивы к быстрой деградации дипептидилпептидазой 4, что приводит к более длительному периоду полувыведения, чем у эндогенного GLP-1.

Сохраняется потребность в соединениях, таких как агонисты GLP-1R, с желаемыми терапевтическими свойствами, метаболическими свойствами и/или простым способом введения для лечения метаболических и связанных с ними заболеваний, включая, помимо прочего, НАСГ, ожирение и сахарный диабет 2-го типа.

5

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I-A-1):



10

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-S-R^{1b}$ ,  $-S(O)R^{1b}$ ,  $-S(O)(NH)R^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{1b}$ ,  $-S(O)_2N(R^{1b})(R^{1c})$ ,  $-S(O)(NR^{1b})R^{1c}$ ,  $-C(O)N(R^{1b})(R^{1c})$ ,  $-C(O)R^{1b}$  или  $-C(O)OR^{1c}$ ,

15

причем алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены 1–4  $Z^1$ ;

кольцо А представляет собой  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1a}$ ;

20

кольцо В представляет собой  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^4$ ;

$R^2$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-CN$ ,  $-OR^{2a}$ ,  $-S-R^{2a}$ ,  $-S(O)R^{2a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{2a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$  или  $-S(O)(NR^{2a})R^{2b}$ ,

25

причем алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^1$ ;

каждый из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляет собой  $-N=$ ,  $-C(H)=$  или  $-C(R^8)=$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>3a</sup>, -C(O)R<sup>3a</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)OR<sup>3a</sup>, -C(O)OR<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)C(O)R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)OR<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -C(O)NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3b</sup>, -C(O)NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3b</sup>R<sup>3c</sup>, -C(O)NR<sup>3a</sup>-S(O)(=NR<sup>3b</sup>)R<sup>3c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(=NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, -S(O)(=NR<sup>3a</sup>)NR<sup>3b</sup>, -S(=NR<sup>3a</sup>)(=NR<sup>3b</sup>)R<sup>3c</sup>, -P(O)(OR<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -P(O)(OR<sup>3a</sup>)(OR<sup>3b</sup>), -B(OR<sup>3a</sup>)(OR<sup>3b</sup>) или -O- $C_{1-6}$ алкил-C(O)OR<sup>3a</sup>, причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 R<sup>3d</sup>.

каждый из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-8}$  алкоксиалкил, - $C_{1-4}$  алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), - $C_{1-4}$  алкил-N(R<sup>9a</sup>)C(O)-O- $C_{1-4}$  алкил-OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, - $C_{1-4}$  алкил-C(O)N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), - $C_{1-4}$  алкил-O-C(O)- $C_{1-4}$  алкил, - $C_{1-4}$  алкил-O-C(O)-O- $C_{1-4}$  алкил, - $C_{1-4}$  алкил-O-C(O)- $C_{1-4}$  алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), - $C_{1-4}$  алкил-O-C(O)- $C_{1-4}$  алкил-OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, - $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-8}$  циклоалкил, - $C_{1-4}$  алкил-гетероциклил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, -CH<sub>2</sub>CH(N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>)C(O)OR<sup>9b</sup>, -P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>) или  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил; причем алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>,

каждый из R<sup>4</sup> независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо, -NO<sub>2</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -O-R<sup>4a</sup>, -C(O)R<sup>4a</sup>, -C(O)O-R<sup>4a</sup>, -C(O)N(R<sup>4a</sup>)(R<sup>4b</sup>), -N(R<sup>4a</sup>)(R<sup>4b</sup>), -N(R<sup>4a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>4b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>4a</sup>)-C(O)R<sup>4b</sup>, -N(R<sup>4a</sup>)C(O)O(R<sup>4b</sup>), -

$N(R^{4a})C(O)N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2-N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2O(R^{4b})$ ,  $-OC(O)R^{4a}$ ,  $-OC(O)OR^{4a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S-R^{4a}$ ,  $-S(O)R^{4a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{4a}$ ,  $-S(O)_2R^{4a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S(O)(NR^{4a})R^{4b}$  или  $-Si(R^{4a})_3$ ;

5            причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

или две группы  $R^4$ , присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{5-10}$  циклоалкила или гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1b}$ ;

10            каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{1-6}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-CN$ ,  $-Or^{5a1}$  или  $-N(R^{5a1})(R^{5a2})$ ;

или  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^{5a3}$ ;

15            каждый из  $R^{5a1}$  и  $R^{5a2}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $R^{5a4}$ ;

20            V представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^{6a})-$  или  $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ ;

$R^{6a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $-S(O)_2R^{6a1}$  или  $-S(O)_2N(R^{6a1})(NR^{6a2})$ , где циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены  $C_{1-6}$  алкилом, F или  $-CN$ ;

каждый из  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{1-6}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-CN$ ,  $-Or^{6c1}$  или  $-N(R^{6c2})(R^{6c3})$ , где алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещены 1–4  $R^{6b1}$ ;

25            или  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  объединяются с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^{6b1}$ ;

30

или R<sup>6a</sup>, или R<sup>6c</sup> объединяются с одной группой R<sup>4</sup> и атомами, к которым они присоединены, с образованием C<sub>5-10</sub> циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4 R<sup>10</sup>;

Y представляет собой –N(R<sup>7</sup>)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(=NH)- или –S(O)(=NR<sup>7</sup>)-;

каждый из R<sup>1a</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>5a3</sup>, R<sup>5a4</sup>, R<sup>6b1</sup> и R<sup>10</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -ОН, -CN, CO<sub>2</sub>R<sup>3e</sup>, -NO<sub>2</sub> или -C(O)N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>), где гетероциклил или гетероарил необязательно замещены C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом или C<sub>1-6</sub> галогеналкокси; и

каждый из R<sup>6a1</sup>, R<sup>6a2</sup>, R<sup>6c1</sup>, R<sup>6c2</sup>, R<sup>6c3</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>3-10</sub> циклоалкил;

каждый из R<sup>8</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -ОН, -CN, CO<sub>2</sub>R<sup>3e</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -O(C<sub>1-9</sub> алкил), -O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(C<sub>6-10</sub> арил), -O(гетероарил), -NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NH(гетероарил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -N(гетероарил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероциклил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>6-10</sub> арил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероарил), -C(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил),

-C(O)NH(гетероарил), -C(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -  
 C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -  
 C(O)N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероарил)<sub>2</sub>, -  
 NHC(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил),  
 5 -NHC(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -  
 NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)(гетероарил), -  
 NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub>  
 алкенил), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -  
 NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)O(гетероарил), -  
 10 NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub>  
 алкенил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -  
 NHC(O)NH(гетероциклил), -NHC(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -  
 NHC(O)NH(гетероарил), -NHS(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(S(O))(C<sub>1-9</sub>  
 алкил), -S(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(C<sub>2-6</sub>  
 15 алкинил), -S(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(гетероциклил), -S(C<sub>6-10</sub> арил), -  
 S(гетероарил), -S(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)(C<sub>1-8</sub>  
 галогеналкил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)(C<sub>3-15</sub>  
 циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)(гетероарил), -  
 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкенил), -  
 20 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклил), -  
 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероарил), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub>  
 алкил) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>;

где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае  
 необязательно замещены 1–3 C<sub>1-9</sub> алкилами, C<sub>1-8</sub> галогеналкилами,  
 25 галогенами, -OH, -NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H -O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -O(C<sub>1-8</sub>  
 галогеналкилами), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -O(гетероциклилами), -  
 O(арилами), -O(гетероарилами), -NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NH(C<sub>1-8</sub>  
 галогеналкилами), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -  
 NH(гетероциклилами), -NH(арилами), -NH(гетероарилами), -N(C<sub>1-9</sub>  
 30 алкилами)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-8</sub>  
 галогеналкилами), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -  
 NHC(O)(гетероциклилами), -NHC(O)(арилами), -  
 NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub>  
 галогеналкилами), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинилами), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub>  
 35 циклоалкилами), -NHC(O)O(гетероциклилами), -NHC(O)O(арилами),

$-NHC(O)O$ (гетероарилами),  $-NHC(O)NH$ ( $C_{1-9}$  алкилами),  $S(O)_2$ ( $C_{1-9}$  алкилами),  $-S(O)_2$ ( $C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-S(O)_2$ ( $C_{3-15}$  циклоалкилами),  $-S(O)_2$ (гетероциклилами),  $-S(O)_2$ (арилами),  $-S(O)_2$ (гетероарилами),  $-S(O)(NH)$ ( $C_{1-9}$  алкилами),  $-S(O)_2NH$ ( $C_{1-9}$  алкилами) или  $-S(O)_2N$ ( $C_{1-9}$  алкилами)<sub>2</sub>;

5 каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил, или  $C_{1-6}$  галогеналкил, или  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  вместе образуют 6-членный гетероцикл;

каждый из  $Z^1$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,

10 галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  $-O-R^{12a}$ ,  $-C(O)-R^{12a}$ ,  $-C(O)O-R^{12a}$ ,  $-C(O)-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})_2(R^{12b})^+$ ,  $-N(R^{12a})C(O)-R^{12b}$ ,  $-N(R^{12a})C(O)O-R^{12b}$ ,  $-N(R^{12a})C(O)N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2(R^{12b})$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2O(R^{12b})$ ,  $-OC(O)R^{12a}$ ,  $-OC(O)OR^{12a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S-R^{12a}$ ,  $-S(O)R^{12a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{12a}$ ,  $-S(O)_2R^{12a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S(O)(NR^{12a})R^{12b}$  или  $-Si(R^{12a})_3$ ;

15 причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1a}$ ;

каждый из  $Z^{1a}$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,

20 галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-O-R^{12a}$ ,  $-C(O)R^{12a}$ ,  $-C(O)O-R^{12a}$ ,  $-C(O)N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})_2(R^{12b})^+$ ,  $-N(R^{12a})-C(O)R^{12b}$ ,  $-N(R^{12a})C(O)O(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})C(O)N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2-N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2O(R^{12b})$ ,  $-OC(O)R^{12a}$ ,  $-OC(O)OR^{12a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S-R^{12a}$ ,  $-S(O)R^{12a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{12a}$ ,  $-S(O)_2R^{12a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S(O)(NR^{12a})R^{12b}$  или  $-Si(R^{12a})_3$ ;

25 причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

30 каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $CO_2R^{3e}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SH$ ,  $-O(C_{1-9}$  алкил),  $-O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-O(C_{2-6}$  алкенил),  $-O(C_{2-6}$  алкинил),  $-O(C_{3-15}$

циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(C<sub>6-10</sub> арил), -O(гетероарил), -NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NH(гетероарил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -N(гетероарил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероциклил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>6-10</sub> арил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероарил), -C(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероарил)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -NHC(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHS(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(гетероциклил), -S(C<sub>6-10</sub> арил), -S(гетероарил), -S(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-</sub>

6 алкинил),  $-S(O)_2(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S(O)_2$ (гетероциклил),  $-S(O)_2(C_{6-10}$  арил),  $-S(O)_2$ (гетероарил),  $-S(O)(NH)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)_2NH(C_{1-9}$  алкил) или  $-S(O)_2N(C_{1-9}$  алкил)<sub>2</sub>;

где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае

5           необязательно замещены 1–3  $C_{1-9}$  алкилами,  $C_{1-8}$  галогеналкилами, галогенами,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $CO_2H$ ,  $-O(C_{1-9}$  алкилами),  $-O(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-O(C_{3-15}$  циклоалкилами),  $-O$ (гетероциклилами),  $-O$ (арилами),  $-O$ (гетероарилами),  $-NH(C_{1-9}$  алкилами),  $-NH(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-NH(C_{3-15}$  циклоалкилами), -  
10            $NH$ (гетероциклилами),  $-NH$ (арилами),  $-NH$ (гетероарилами),  $-N(C_{1-9}$  алкилами)<sub>2</sub>,  $-N(C_{3-15}$  циклоалкилами)<sub>2</sub>,  $-NHC(O)(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-NHC(O)(C_{3-15}$  циклоалкилами), -  
               $NHC(O)$ (гетероциклилами),  $-NHC(O)$ (арилами), -  
               $NHC(O)$ (гетероарилами),  $-NHC(O)O(C_{1-9}$  алкилами),  $-NHC(O)O(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкинилами),  $-NHC(O)O(C_{3-15}$  циклоалкилами),  $-NHC(O)O$ (гетероциклилами),  $-NHC(O)O$ (арилами),  
15            $-NHC(O)O$ (гетероарилами),  $-NHC(O)NH(C_{1-9}$  алкилами),  $S(O)_2(C_{1-9}$  алкилами),  $-S(O)_2(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-S(O)_2(C_{3-15}$  циклоалкилами),  $-S(O)_2$ (гетероциклилами),  $-S(O)_2$ (арилами), -  
20            $S(O)_2$ (гетероарилами),  $-S(O)(NH)(C_{1-9}$  алкилами),  $-S(O)_2NH(C_{1-9}$  алкилами) или  $-S(O)_2N(C_{1-9}$  алкилами)<sub>2</sub>;

каждый из  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{9c}$ ,  $R^{9d}$ ,  $R^{12a}$ ,  $R^{12b}$  и  $R^{12c}$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, где алкил, алкенил,  
25           алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ; и

каждый из  $R^{3c}$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  
30            $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-O-C_{1-4}$ алкил, -  
               $C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-4}$  алкил-гетероциклил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-P(O)(OR^{9c})_2$ , -  
               $CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ , -  
               $P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ , -

$C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ , -  
 $C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ , -  
 $CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ , -  
 $P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,

5 или

$-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ; причем алкил, алкенил, циклоалкил,  
гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  
 $Z^{1b}$ ; причем каждый гетероарил имеет от 5 до 12 членов кольца и  
имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо  
10 представляющий собой N, O или S; и

причем каждый гетероциклил имеет от 3 до 12 членов кольца и имеет от одного до  
четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S.

В настоящем изобретении дополнительно предложены фармацевтические  
композиции, способы и применения, содержащие соединение формулы (I), (I-A-1), (I-A-2)  
15 или его фармацевтически приемлемые соли. Например, соединения согласно настоящему  
изобретению, как правило, пригодны для способа лечения заболевания или состояния,  
опосредованного GLP-1R.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 20 I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в  
настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом  
в данной области техники. Тире в начале или в конце химической группы ставится в  
целях удобства, чтобы указать точку присоединения к исходному фрагменту; химические  
25 группы можно показывать с одним или более тире или без него без утраты их обычного  
значения. Префикс, такой как « $C_{u-v}$ » или « $C_u-C_v$ », указывает, что следующая группа  
содержит от  $u$  до  $v$  атомов углерода, где  $u$  и  $v$  — целые числа. Например, термин « $C_{1-6}$   
алкил» или « $C_1-C_6$  алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов  
углерода.

30 «Алкил» представляет собой одновалентный или двухвалентный  
линейный или разветвленный углеводородный радикал. Например, алкильная группа  
может иметь от 1 до 10 атомов углерода (т. е.  $C_{1-10}$  алкил), или от 1 до 8 атомов

углерода (т. е. C<sub>1-8</sub> алкил), или от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C<sub>1-6</sub> алкил), или от 1 до 4 атомов углерода (т. е. C<sub>1-4</sub> алкил). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me, -CH<sub>3</sub>), этил (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-пропил (*n*-Pr, *n*-пропил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пропил (*i*-Pr, *i*-пропил, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-бутил (*n*-Bu, *n*-бутил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-1-пропил (*i*-Bu, *i*-бутил, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-бутил (*s*-Bu, *s*-бутил, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-2-пропил (*t*-Bu, *t*-бутил, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-пентил (*n*-пентил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-гексил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-гексил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-гексил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-метил-2-пентил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-метил-2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-3-пентил (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) и октил (-C(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>). Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкокси» относится к группе -O-алкила, где алкил соответствует приведенному выше определению. Например, C<sub>1-4</sub> алкокси означает -O-алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода. Алкоксигруппы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкоксиалкил» представляет собой алкоксигруппу, присоединенную к алкилу, как определено выше, так что алкил является двухвалентным. Например, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил включает -CH<sub>2</sub>-OMe, -CH<sub>2</sub>-O*i*Pr, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-*t*Bu. Алкоксиалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкенил» представляет собой одновалентный или двухвалентный линейный или разветвленный углеводородный радикал с по меньшей мере одной углеродной связью. Например, алкенильная группа может иметь от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C<sub>2-8</sub> алкенил) или от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C<sub>2-6</sub> алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C<sub>2-4</sub> алкенил). Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил (-CH=CH<sub>2</sub>), аллил (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) и -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>. Алкенильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкинил» представляет собой одновалентный или двухвалентный линейный или разветвленный углеводородный радикал с по меньшей мере одной тройной

углеродной связью. Например, алкинильная группа может иметь от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C<sub>2-8</sub> алкинил) или от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C<sub>2-6</sub> алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C<sub>2-4</sub> алкинил). Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил (-C≡CH), пропаргил (-CH<sub>2</sub>C≡CH) и -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>.

5 Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Галоген» относится к фтору (-F), хлору (-Cl), бромю (-Br) и йоду (-I).

«Галогеналкил» представляет собой алкил, определенный в данном документе, причем один или более атомов водорода алкила независимо замещены галогеном, который может быть одинаковым или разным, так что алкил является  
10 двухвалентным. Алкильная группа и галоген могут быть любыми из описанных выше. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил определяет количество атомов углерода в алкильной части, например, C<sub>1-4</sub> галогеналкил включает CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>H). Галогеналкильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

15 «Галогеналкоксии» представляет собой алкоксии по определению в данном документе, причем один или более атомов водорода алкила в алкиоксии независимо замещены галогеном, который может быть одинаковым или разным, так что алкил является двухвалентным. Алкоксигруппа и галоген могут быть любыми из описанных  
20 выше. В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксии определяет количество атомов углерода в алкильной части, например, C<sub>1-4</sub> галогеналкоксии включает OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>H). Галогеналкоксии могут быть незамещенными или замещенными.

«Циклоалкил» представляет собой одновалентное или двухвалентное  
25 одиночное полностью углеродное кольцо или систему множественных конденсированных полностью углеродных колец, где кольцо в каждом случае представляет собой неароматическое насыщенное или ненасыщенное кольцо. Например, в некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 12 атомов углерода, от 3 до 10 атомов углерода, от 3 до 8 атомов углерода, от 3 до 6 атомов углерода, от 3 до 5 атомов углерода или от 3 до 4 атомов углерода. Типичные циклоалкильные группы с  
30 одним кольцом включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил и циклооктил. Циклоалкил также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, включающие 2 кольца), имеющие приблизительно от 7 до 12 атомов углерода. Кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены друг с другом

конденсированными, спиро- или мостиковыми связями, если это разрешено требованиями валентности. Примеры множества циклоалкильных групп включают октагидропентален, бицикло[2. 2. 1]гептан, бицикло[2. 2. 2]октан, бицикло[2. 2. 2]окт-2-ен и спиро[2. 5]октан. Циклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

5 «Алкилциклоалкил» относится к алкилу, как определено здесь, где один или несколько атомов водорода алкила независимо замещены циклоалкильной группой, которая может быть одинаковой или другой. Алкильная группа и циклоалкильная группа могут быть любыми из описанных выше. В некоторых вариантах осуществления количество атомов углерода в алкильной и циклоалкильной части может быть обозначено  
10 отдельно, например, C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>3-12</sub> циклоалкил. Алкилциклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к одновалентному или двухвалентному единственному полностью углеродному ароматическому кольцу или к системе множественных конденсированных полностью  
15 углеродных колец, в которой кольцо является ароматическим. Например, в некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода, от 6 до 12 атомов углерода или от 6 до 10 атомов углерода. Арил включает фенилрадикал. Арил также включает множество конденсированных кольцевых систем (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), имеющие от  
20 приблизительно 9 до 20 атомов углерода, в которых множество колец являются ароматическими. Кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены друг с другом сплавленными связями, если это возможно с точки зрения валентности. Следует также понимать, что когда делается ссылка на арил с определенным диапазоном атомов (например, 6–10-членный арил), диапазон атомов относится ко всем  
25 атомам кольца арила. Например, 6-членный арил может включать фенил и 10-членный арил, включая нафтил. Не имеющие ограничительного характера примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, антраценил и т. п. Арильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкиларил» относится к алкилу, как определено здесь, где один или  
30 несколько атомов водорода алкила независимо заменены арильной группой, которая может быть одинаковой или другой. Алкильная группа и арильная группа могут быть любыми из описанных выше, так что алкил является двухвалентным. В некоторых вариантах осуществления алкиларильная группа содержит от 7 до 24 атомов углерода, от 7 до 16 атомов углерода, от 7 до 13 атомов углерода или от 7 до 11 атомов углерода.

Алкиларильная группа, определенная количеством атомов углерода, относится к общему количеству атомов углерода, присутствующих в конститутивных алкильных и арильных группах. Например, C<sub>7</sub> алкиларил относится к бензилу, а C<sub>11</sub> алкиларил включает 1-метилнафтил и н-пентилфенил. В некоторых вариантах осуществления количество атомов углерода в алкильной и арильной части может быть обозначено отдельно, например, C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арил. Не имеющие ограничительного характера примеры алкиларильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2,2-диметилфенил, н-пентилфенил, 1-метилнафтил, 2-этилнафтил и т. п. Алкиларильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Гетероциклил», или «гетероцикл», или «гетероциклоалкил», используемые в настоящем документе, относятся к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или к неароматической системе из нескольких колец, которая имеет по меньшей мере один гетероатом в кольце (т. е. по меньшей мере один кольцевой (т. е. кольцеобразный) гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы). Если не указано иное, гетероциклильная группа имеет от 3 до примерно 20 кольцевых атомов, например, от 3 до 12 кольцевых атомов, например, от 4 до 12 кольцевых атомов, от 4 до 10 кольцевых атомов, или от 3 до 8 кольцевых атомов, или от 3 до 6 кольцевых атомов, или от 3 до 5 кольцевых атомов, или от 4 до 6 кольцевых атомов, или от 4 до 5 кольцевых атомов. Таким образом, термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца), имеющие от примерно 1 до 6 кольцевых атомов углерода и от примерно 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Кольца системы множественных конденсированных колец (например, бициклического гетероциклила) могут быть соединены друг с другом плавленными, спиро- и мостиковыми связями, если это разрешено требованиями валентности. Гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, азетидин, азиридин, имидазолидин, морфолин, оксиран (эпоксид), оксетан, тиетан, пиперазин, пиперидин, пиразолидин, пиперидин, пирролидин, пирролидинон, тетрагидрофуран, тетрагидропиридин, дигидропиридин, тетрагидропиридин, хинуклидин, 2-окса-6-азаспиро[3. 3]гептан-6-ил, 6-окса-1-азаспиро[3. 3]гептан-1-ил, 2-тия-6-азаспиро[3. 3]гептан-6-ил, 2,6-дiazаспиро[3. 3]гептан-2-ил, 2-азабицикло[3. 1. 0]гексан-2-ил, 3-азабицикло[3. 1. 0]гексанил, 2-азабицикло[2. 1. 1]гексанил, 2-азабицикло[2. 2. 1]гептан-2-ил, 4-азаспиро[2. 4]гептан-4-ил, 5-азаспиро[2. 4]гептан-5-ил и т. п. Гетероциклильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкилгетероциклил» относится к алкилу, как определено здесь, где один или несколько атомов водорода алкила независимо замещены гетероциклильной группой, которая может быть одинаковой или другой. Алкильная группа и гетероциклильная группа могут быть любыми из описанных выше, так что алкил является двухвалентным.

5 В некоторых вариантах осуществления количество атомов в алкильной и гетероциклильной части может быть указано отдельно, например, C<sub>1-6</sub> алкил-3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S. Алкилгетероциклильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

10 «Гетероарил» относится к одному ароматическому кольцу, имеющему в кольце по меньшей мере один атом, отличный от углерода, где атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; «гетероарил» также включает системы с множественными конденсированными кольцами, которые имеют по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо; такие системы с множественными конденсированными  
15 кольцами дополнительно описаны ниже. Таким образом, «гетероарил» включает одинарные ароматические кольца, содержащие примерно от 1 до 6 атомов углерода и примерно от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Атомы серы и азота могут также присутствовать в окисленной форме при условии, что кольцо является ароматическим. Примеры гетероарильных кольцевых систем  
20 включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, оксазолил или фурил. «Гетероарил» также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где гетероарильная группа, как определено выше, конденсируется с одним или несколькими кольцами, выбранными из гетероариллов (с образованием, например, 1,8-нафтиридинила) и арилов (с  
25 образованием, например, бензимидазолила или индазолила) с образованием системы множественных конденсированных колец. Таким образом, гетероарил (одно ароматическое кольцо или система множественных конденсированных колец) может иметь примерно 1–20 атомов углерода и примерно 1–6 гетероатомов в гетероарильном кольце. Например, тетразолил имеет 1 атом углерода и 4 гетероатома азота в кольце.  
30 Кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены друг с другом сплавленными связями, если это возможно с точки зрения валентности. Следует понимать, что отдельные кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Следует понимать, что точка присоединения гетероарила или гетероарильной системы с множественными  
35 конденсированными кольцами может находиться на любом подходящем атоме

гетероарила или гетероарильной множественной конденсированной кольцевой системы, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Также следует понимать, что когда делается ссылка на гетероарил с определенным диапазоном атомов (например, 5–10-членный гетероарил), диапазон атомов относится ко всем атомам кольца гетероарила и  
5 включает атомы углерода и гетероатомы. Также следует понимать, что кольца системы множественных конденсированных колец могут включать арильное кольцо, слитое с гетероциклическим кольцом с насыщенными или частично ненасыщенными связями (например, 3-, 4-, 5-, 6-или 7-членными кольцами), имеющее примерно от 1 до 6  
кольцеобразных атомов углерода и примерно от 1 до 3 кольцеобразных гетероатомов,  
10 выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Например, 5-членный гетероарил включает тиазолил и 10-членный гетероарил, содержащий хинолинил. Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиadiaзолил,  
15 хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, хиназолил, бензофуранил, бензимидазолил, тианафтенил, пирроло[2,3-b]пиридинил, хиназолинил-4(3H)-он, триазолил и тетразолил. Гетероарильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкилгетероарил» относится к алкилу, как определено здесь, где один или  
20 несколько атомов водорода алкила независимо заменены гетероарильной группой, которая может быть одинаковой или разной, так что алкил является двухвалентным. Алкильная группа и гетероарильная группа могут быть любыми из описанных выше. В некоторых вариантах осуществления количество атомов в алкильной и гетероарильной части указано отдельно, например, C<sub>1-6</sub> алкил-5–10-членный гетероарил, содержащий от  
25 одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S. Алкилгетероарильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

Используемый в настоящем документе термин «оксо» относится к =O.

Термин «замещенный» в настоящем документе относится к тому, где один или несколько атомов водорода в группе независимо замещены одним или несколькими  
30 заместителями (например, 1, 2, 3 или 4 или более), как указано.

«Соединение по настоящему изобретению» включает соединения, описанные в данном документе, например соединения согласно настоящему изобретению, содержащее соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), включая соединения примеров. В некоторых вариантах осуществления «соединение по

настоящему изобретению» включает соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и (Id).

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» включает, помимо прочего, любой адъювант, носитель, эксципиент, глидант, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США как приемлемый для использования на людях или домашних животных.

Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» в настоящем документе относится к количеству, эффективному для получения желаемого биологического или медицинского ответа, включая количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания достаточно для влияния на такое лечение болезни. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т. д. субъекта, подлежащего лечению. Эффективное количество может включать в себя диапазон количеств. Как известно в данной области техники, эффективное количество может быть представлено одной или несколькими дозами, т. е. может потребоваться однократная доза или многократные дозы для достижения желаемой конечной точки лечения. Эффективное количество может рассматриваться в контексте введения одного или нескольких терапевтических средств, и одно средство может считаться вводимым в эффективном количестве, если в сочетании с одним или несколькими другими средствами достигается или может быть достигнут желательный или благоприятный результат. Подходящие дозы любых совместно вводимых соединений могут быть необязательно снижены из-за комбинированного действия (например, аддитивных или синергических эффектов) соединений.

Термин «совместное введение» в настоящем документе относится к введению стандартных доз соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения стандартных доз одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, например, введение соединения, описанного в настоящем документе, в течение секунд, минут или часов после введения одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению, а затем в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу одного или нескольких

дополнительных терапевтических агентов. Альтернативно, в других вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, после чего в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению. Совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения, описанного в настоящем документе, и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, так что терапевтически эффективные количества каждого средства присутствуют в организме субъекта.

Обеспечены также фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в настоящем документе. Термин «фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые используют для получения фармацевтической композиции, приемлемой для ветеринарного и фармацевтического применения для человека.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены и/или составлены в виде фармацевтически приемлемых солей или, когда это уместно, в виде свободного основания. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой нетоксичные соли формы свободного основания соединения, которое обладает желаемой фармакологической активностью свободного основания. Эти соли могут быть получены из неорганических или органических кислот или оснований. Например, соединение, которое содержит базовый азот, может быть получено в виде фармацевтически приемлемой соли путем приведения в контакт соединения с неорганической или органической кислотой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты,

себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксиленсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты,  $\gamma$ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечни других подходящих фармацевтически приемлемых солей находятся в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Примеры «фармацевтически приемлемых солей» соединений, описанных в настоящем документе, также включают соли, полученные из соответствующего основания, например щелочного металла (например, натрий, калий), щелочноземельного металла (например, магния), аммония и  $N(C_1=C_4 \text{ алкила})_4^+$ . Также включены соли присоединения оснований, такие как соли натрия или калия.

Предложены также соединения, описанные в настоящем документе, или фармацевтически приемлемые соли, изомеры или их смеси, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть заменены атомом дейтерия или D, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть полезны для увеличения периода полужизни соединений, описанных в настоящем документе, или фармацевтически приемлемых солей, изомеров или их смесей при введении млекопитающему. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524–527 (1984). Такие соединения синтезируют хорошо известными из уровня техники способами, например с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были заменены дейтерием.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, также включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, например,  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{13}N$ ,  $^{15}N$ ,  $^{15}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{18}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$ ,  $^{36}Cl$ ,  $^{123}I$  и  $^{125}I$ , соответственно. Замена позитронно-активных изотопов, таких как  $^{11}C$ ,  $^{18}F$ ,  $^{15}O$  и  $^{13}N$ , может использоваться в исследованиях по позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецептора субстрата. Изотопно-меченые соединения формулы (I-A-1) и/или (I), как правило, можно получать обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными

описанным в примерах, которые изложены ниже, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо ранее используемого немеченого реагента.

Соединения по вариантам осуществления, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более  
5 асимметричных центров и, таким образом, могут приводить к образованию энантимеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии, как (*R*)-, или (*S*)-, или как (*D*)-, или (*L*)- для аминокислот. Настоящее изобретение включает в себя все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)-и  
10 (*S*)-или (*D*)- и (*L*)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или растворяться с использованием традиционных методик, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные методики получения/выделения отдельных энантимеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разрешения рацемата (или  
15 рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Причем соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают в себя как *E*, так и *Z* геометрические изомеры. Аналогичным образом также предполагается  
20 включение всех таутомерных форм. Если соединения представлены в хиральной форме, следует понимать, что вариант осуществления охватывает, но не ограничивается ими, специфическую диастереомерно или энантимерно обогащенную форму. Где хиральность не указана, но присутствует, следует понимать, что вариант осуществления относится либо к специфическому диастереомерно или энантимерно обогащенному формату; или  
25 рацемической или скалемической смеси такого соединения (соединений). В настоящем документе «скалемическая смесь» представляет собой смесь стереоизомеров в соотношении, отличном от 1:1.

Используемый в настоящем документе термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, которые соединены такими же связями, но  
30 имеют различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантимеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовпадающими зеркальными изображениями друг друга.

Используемый в настоящем документе термин «таутомер» относится к смещению протонов от одного атома молекулы до другого атома той же молекулы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает таутомеры указанных соединений.

5                   Используемый в настоящем документе термин «сольват» относится к результатам взаимодействия растворителя и соединения. Кроме того, обеспечены сольваты солей соединений, описанных в настоящем документе. Кроме того, обеспечены гидраты соединений, описанных в настоящем документе.

10                   Используемый в настоящем документе термин «гидрат» относится к соединению по настоящему изобретению, которое химически связано с одной или более молекулами воды.

15                   Термин «профилактика» или «предотвращение» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть введены субъекту (включая человека), который подвержен риску этого заболевания или состояния или имеет его в семейном анамнезе.

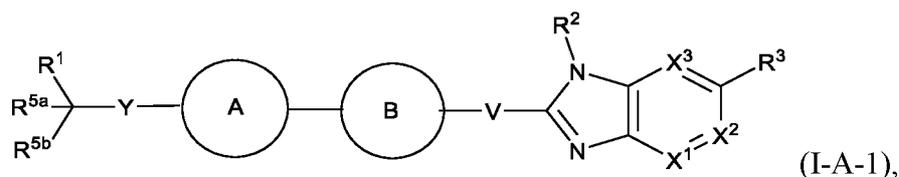
20                   Используемый в настоящем документе термин «пролекарство» относится к производному лекарственного средства, которое при введении в организм человека превращается в исходное лекарственное средство в соответствии с некоторыми химическими или ферментативными путями. В некоторых вариантах осуществления пролекарство представляет собой биологически неактивное производное лекарственного средства, которое при введении в организм человека превращается в биологически активное лекарственное средство в соответствии с некоторыми химическими или ферментативными путями.

25                   Используемый в настоящем документе термин «лечение», или «лечить», или «лечащий» относится к подходу для получения полезных или желаемых результатов. Для целей настоящего изобретения полезные или желаемые результаты включают, помимо прочего, облегчение симптома и/или уменьшение выраженности симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. В  
30                   одном варианте осуществления термины «лечение» или «лечащий» включают один или более из следующих компонентов: а) ингибирование заболевания или состояния (например, ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); б)

замедление или остановку развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния); и с) облегчение заболевания или состояния, например, инициирование обратного развития клинических симптомов, облегчение течения заболевания, задержка прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или повышение выживаемости. В контексте данного документа термин «подверженное риску лицо» относится к человеку, который подвержен риску развития патологического состояния, подлежащего лечению. Как правило, «подверженное риску» лицо может иметь или не иметь выявляемое заболевание или состояние, и может иметь или не проявлять выявляемое заболевание до применения способов лечения, описанных в данном документе. «Подверженный риску» означает, что у человека есть один или более так называемых факторов риска, которые представляют собой измеряемые параметры, которые коррелируют с развитием заболевания или патологического состояния и известны в данной области техники. Лицо, имеющее один или более из этих факторов риска, имеет более высокую вероятность развития заболевания или состояния, чем человек без этих факторов риска.

## II. СОЕДИНЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I-A-1):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_3-10$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-S-R^{1b}$ ,  $-S(O)R^{1b}$ ,  $-S(O)(NH)R^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{1b}$ ,  $-S(O)_2N(R^{1b})(R^{1c})$ ,  $-S(O)(NR^{1b})R^{1c}$ ,  $-C(O)N(R^{1b})(R^{1c})$ ,  $-C(O)R^{1b}$  или  $-C(O)OR^{1c}$ ,

причем алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены 1–4  $Z^1$ ;

кольцо А представляет собой C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, каждый из которых  
необязательно замещен 1–4 Z<sup>1a</sup>;

кольцо В представляет собой C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, каждый из которых  
необязательно замещен 1–4 R<sup>4</sup>;

5 R<sup>2</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub>  
алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, -CN, -  
OR<sup>2a</sup>, -S-R<sup>2a</sup>, -S(O)R<sup>2a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>) или -  
S(O)(NR<sup>2a</sup>)R<sup>2b</sup>,

причем алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил

10 обязательно замещены 1–4 Z<sup>1</sup>;

каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляет собой -N=, -C(H)= или -C(R<sup>8</sup>)=;

R<sup>3</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил,  
галоген, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, -CN, -NO<sub>2</sub>, -  
OR<sup>3a</sup>, -C(O)R<sup>3a</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)OR<sup>3a</sup>, -C(O)OR<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)C(O)R<sup>3b</sup>,  
15 -N(R<sup>3a</sup>)C(O)OR<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -C(O)NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3b</sup>,  
-C(O)NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3b</sup>R<sup>3c</sup>, -C(O)NR<sup>3a</sup>-S(O)(=NR<sup>3b</sup>)R<sup>3c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup>, -  
S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(=NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, -  
S(O)(=NR<sup>3a</sup>)NR<sup>3b</sup>, -S(=NR<sup>3a</sup>)(=NR<sup>3b</sup>)R<sup>3c</sup>, -P(O)(OR<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -P(O)(OR<sup>3a</sup>)(OR<sup>3b</sup>),  
-B(OR<sup>3a</sup>)(OR<sup>3b</sup>) или -O-C<sub>1-6</sub>алкил-C(O)OR<sup>3a</sup>, причем алкил, галогеналкил,  
20 алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил  
необязательно замещены 1–4 R<sup>3d</sup>;

каждый из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub>  
галогеналкил, C<sub>2-8</sub> алкоксиалкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-  
N(R<sup>9a</sup>)C(O)-O-C<sub>1-4</sub> алкил-OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> алкил-C(O)N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub>  
25 алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-  
C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил-OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -  
C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-гетероциклил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub>  
алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, -  
CH<sub>2</sub>CH(N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>)C(O)OR<sup>9b</sup>, -P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -  
30 CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -  
P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -  
OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -  
OP(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -

$C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-OP(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-OP(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$  или  $C_{1-6}$  алкил-гетероцикл;

причем алкил, алкенил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил  
необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ,

каждый из  $R^4$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,

$C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,

галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,

$-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-O-R^{4a}$ ,  $-C(O)R^{4a}$ ,  $-C(O)O-R^{4a}$ ,  $-C(O)N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-$

$N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})_2(R^{4b})^+$ ,  $-N(R^{4a})-C(O)R^{4b}$ ,  $-N(R^{4a})C(O)O(R^{4b})$ ,  $-$

$N(R^{4a})C(O)N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2-N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-$

$N(R^{4a})S(O)_2O(R^{4b})$ ,  $-OC(O)R^{4a}$ ,  $-OC(O)OR^{4a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S-$

$R^{4a}$ ,  $-S(O)R^{4a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{4a}$ ,  $-S(O)_2R^{4a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-$

$S(O)(NR^{4a})R^{4b}$  или  $-Si(R^{4a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл,  
арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ,

или две группы  $R^4$ , присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с

атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{5-10}$  циклоалкила

или гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1b}$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$

галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $-$

$C_{1-6}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-CN$ ,  $-Or^{5a1}$  или  $-N(R^{5a1})(R^{5a2})$ ;

или  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  объединяются с атомами, к которым они присоединены, с

образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или гетероцикла, каждый из которых

необязательно замещен 1–4  $R^{5a3}$ ;

каждый из  $R^{5a1}$  и  $R^{5a2}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$

алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил

или гетероарил, где циклоалкил, гетероцикл, арил или

гетероарил необязательно замещены 1–4  $R^{5a4}$ ;

V представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^{6a})-$  или  $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ ;

$R^{6a}$  представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, -  
 $S(O)_2R^{6a1}$  или  $-S(O)_2N(R^{6a1})(NR^{6a2})$ , где циклоалкил или гетероциклил  
 необязательно замещены C<sub>1-6</sub> алкилом, F или -CN;

5 каждый из  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub>  
 галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, галоген, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, -  
 C<sub>1-6</sub> алкил-N( $R^{9a}$ )( $R^{9b}$ ), -CN, -Oг6с1<sup>6с1</sup> или -N( $R^{6c2}$ )( $R^{6c3}$ ), где алкил,  
 циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены 1–4  $R^{6b1}$ ;

или  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  объединяются с атомом, к которому они присоединены, с  
 образованием C<sub>3-10</sub> циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых  
 10 необязательно замещен 1–4  $R^{6b1}$ ;

или  $R^{6a}$ , или  $R^{6c}$  объединяются с одной группой  $R^4$  и атомами, к которым они  
 присоединены, с образованием C<sub>5-10</sub> циклоалкила или гетероциклила,  
 каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^{10}$ ;

15 Y представляет собой  $-N(R^7)-$ , -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(=NH)- или –  
 $S(O)(=NR^7)-$ ;

каждый из  $R^{1a}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{5a3}$ ,  $R^{5a4}$ ,  $R^{6b1}$  и  $R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил,  
 C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub>  
 алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил,  
 гетероарил, оксо, -OH, -CN, CO<sub>2</sub>R<sup>3e</sup>, -NO<sub>2</sub> или  
 20  $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ , где гетероциклил или гетероарил необязательно замещены  
 C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом или C<sub>1-6</sub> галогеналкокси; и

каждый из  $R^{6a1}$ ,  $R^{6a2}$ ,  $R^{6c1}$ ,  $R^{6c2}$ ,  $R^{6c3}$  и  $R^7$  независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub>  
 алкил или C<sub>3-10</sub> циклоалкил;

25 каждый из  $R^8$  независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub>  
 алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил,  
 гетероарил, оксо, -OH, -CN, CO<sub>2</sub>R<sup>3e</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -O(C<sub>1-9</sub> алкил), -  
 O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -O(C<sub>3-15</sub>  
 циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(C<sub>6-10</sub> арил), -O(гетероарил), -NH(C<sub>1-9</sub>  
 алкил), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -  
 30 NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH(C<sub>6-10</sub> арил), -  
 NH(гетероарил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -  
 N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -  
 N(гетероарил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub>

алкенил),  $-N(C_{1-9} \text{ алкил})(C_{2-6} \text{ алкинил})$ ,  $-N(C_{1-9} \text{ алкил})(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$ ,  $-N(C_{1-9} \text{ алкил})(\text{гетероциклил})$ ,  $-N(C_{1-9} \text{ алкил})(C_{6-10} \text{ арил})$ ,  $-N(C_{1-9} \text{ алкил})(\text{гетероарил})$ ,  $-C(O)(C_{1-9} \text{ алкил})$ ,  $-C(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$ ,  $-C(O)(C_{2-6} \text{ алкенил})$ ,  $-C(O)(C_{2-6} \text{ алкинил})$ ,  $-C(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$ , -  
5  $C(O)(\text{гетероциклил})$ ,  $-C(O)(C_{6-10} \text{ арил})$ ,  $-C(O)(\text{гетероарил})$ ,  $-C(O)O(C_{1-9} \text{ алкил})$ ,  $-C(O)O(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$ ,  $-C(O)O(C_{2-6} \text{ алкенил})$ ,  $-C(O)O(C_{2-6} \text{ алкинил})$ ,  $-C(O)O(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$ ,  $-C(O)O(\text{гетероциклил})$ ,  $-C(O)O(C_{6-10} \text{ арил})$ ,  $-C(O)O(\text{гетероарил})$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_{1-9} \text{ алкил})$ ,  $-C(O)NH(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$ ,  $-C(O)NH(C_{2-6} \text{ алкенил})$ ,  $-C(O)NH(C_{2-6} \text{ алкинил})$ ,  $-C(O)NH(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$ ,  $-C(O)NH(\text{гетероциклил})$ ,  $-C(O)NH(C_{6-10} \text{ арил})$ , -  
10  $C(O)NH(\text{гетероарил})$ ,  $-C(O)N(C_{1-9} \text{ алкил})_2$ ,  $-C(O)N(C_{1-8} \text{ галогеналкил})_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6} \text{ алкенил})_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6} \text{ алкинил})_2$ ,  $-C(O)N(C_{3-15} \text{ циклоалкил})_2$ ,  $-C(O)N(\text{гетероциклил})_2$ ,  $-C(O)N(C_{6-10} \text{ арил})_2$ ,  $-C(O)N(\text{гетероарил})_2$ , -  
15  $NHC(O)(C_{1-9} \text{ алкил})$ ,  $-NHC(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$ ,  $-NHC(O)(C_{2-6} \text{ алкенил})$ ,  $-NHC(O)(C_{2-6} \text{ алкинил})$ ,  $-NHC(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$ ,  $-NHC(O)(\text{гетероциклил})$ ,  $-NHC(O)(C_{6-10} \text{ арил})$ ,  $-NHC(O)(\text{гетероарил})$ ,  $-NHC(O)O(C_{1-9} \text{ алкил})$ , -  
20  $NHC(O)O(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$ ,  $-NHC(O)O(C_{2-6} \text{ алкенил})$ ,  $-NHC(O)O(C_{2-6} \text{ алкинил})$ ,  $-NHC(O)O(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$ ,  $-NHC(O)O(\text{гетероциклил})$ ,  $-NHC(O)O(C_{6-10} \text{ арил})$ ,  $-NHC(O)O(\text{гетероарил})$ ,  $-NHC(O)NH(C_{1-9} \text{ алкил})$ , -  
25  $NHC(O)NH(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$ ,  $-NHC(O)NH(C_{2-6} \text{ алкенил})$ ,  $-NHC(O)NH(C_{2-6} \text{ алкинил})$ ,  $-NHC(O)NH(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$ ,  $-NHC(O)NH(\text{гетероциклил})$ ,  $-NHC(O)NH(C_{6-10} \text{ арил})$ ,  $-NHC(O)NH(\text{гетероарил})$ ,  $-NHS(O)(C_{1-9} \text{ алкил})$ , -  
30  $N(C_{1-9} \text{ алкил})(S(O)(C_{1-9} \text{ алкил}))$ ,  $-S(C_{1-9} \text{ алкил})$ ,  $-S(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$ ,  $-S(C_{2-6} \text{ алкенил})$ ,  $-S(C_{2-6} \text{ алкинил})$ ,  $-S(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$ ,  $-S(\text{гетероциклил})$ ,  $-S(C_{6-10} \text{ арил})$ ,  $-S(\text{гетероарил})$ ,  $-S(O)N(C_{1-9} \text{ алкил})_2$ ,  $-S(O)(C_{1-9} \text{ алкил})$ ,  $-S(O)(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$ ,  $-S(O)(C_{2-6} \text{ алкенил})$ ,  $-S(O)(C_{2-6} \text{ алкинил})$ ,  $-S(O)(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$ ,  $-S(O)(\text{гетероциклил})$ ,  $-S(O)(C_{6-10} \text{ арил})$ ,  $-S(O)(\text{гетероарил})$ , -  
35  $S(O)_2(C_{1-9} \text{ алкил})$ ,  $-S(O)_2(C_{1-8} \text{ галогеналкил})$ ,  $-S(O)_2(C_{2-6} \text{ алкенил})$ ,  $-S(O)_2(C_{2-6} \text{ алкинил})$ ,  $-S(O)_2(C_{3-15} \text{ циклоалкил})$ ,  $-S(O)_2(\text{гетероциклил})$ ,  $-S(O)_2(C_{6-10} \text{ арил})$ ,  $-S(O)_2(\text{гетероарил})$ ,  $-S(O)(NH)(C_{1-9} \text{ алкил})$ ,  $-S(O)_2NH(C_{1-9} \text{ алкил})$  или  $-S(O)_2N(C_{1-9} \text{ алкил})_2$ ;

где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае  
необязательно замещены 1–3  $C_{1-9}$  алкилами,  $C_{1-8}$  галогеналкилами,  
галогенами,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $CO_2H$   $-O(C_{1-9} \text{ алкилами})$ ,  $-O(C_{1-8} \text{ галогеналкилами})$ ,  $-O(C_{3-15} \text{ циклоалкилами})$ ,  $-O(\text{гетероциклилами})$ , -

О(арилами), -О(гетероарилами), -NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -NH(гетероциклилами), -NH(арилами), -NH(гетероарилами), -N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -NHC(O)(гетероциклилами), -NHC(O)(арилами), -NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинилами), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -NHC(O)O(гетероциклилами), -NHC(O)O(арилами), -NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклилами), -S(O)<sub>2</sub>(арилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероарилами), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкилами) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, или C<sub>1-6</sub> галогеналкил, или R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> вместе образуют 6-членный гетероцикл;

каждый из Z<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -O-R<sup>12a</sup>, -C(O)-R<sup>12a</sup>, -C(O)O-R<sup>12a</sup>, -C(O)-N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)-R<sup>12b</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)O-R<sup>12b</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>), -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>12b</sup>), -OC(O)R<sup>12a</sup>, -OC(O)OR<sup>12a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -S-R<sup>12a</sup>, -S(O)R<sup>12a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -S(O)(NR<sup>12a</sup>)R<sup>12b</sup> или -Si(R<sup>12a</sup>)<sub>3</sub>;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1-4 Z<sup>1a</sup>;

каждый из Z<sup>1a</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -NO<sub>2</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -O-R<sup>12a</sup>, -C(O)R<sup>12a</sup>, -C(O)O-R<sup>12a</sup>, -C(O)N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)-C(O)R<sup>12b</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)O(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)C(O)N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>12b</sup>), -OC(O)R<sup>12a</sup>, -OC(O)OR<sup>12a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -S-R<sup>12a</sup>,

$-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12a})(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{12a})\text{R}^{12b}$   
или  $-\text{Si}(\text{R}^{12a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

5 каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-9}$  алкил,  $\text{C}_{1-8}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, галоген,  $\text{C}_{3-15}$  циклоалкил, гетероцикл,  $\text{C}_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{3c}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{O}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{O}(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{O}(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{O}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{O}(\text{гетероцикл})$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{O}(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{NH}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{NH}(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{NH}(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{NH}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{NH}(\text{гетероцикл})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{NH}(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{гетероцикл})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{гетероарил})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)( $\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)( $\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)( $\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)( $\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)(гетероцикл),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)( $\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)(гетероарил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{гетероцикл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{гетероцикл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероцикл})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{гетероцикл})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{гетероарил})_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{гетероцикл})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{гетероцикл})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$  алкинил)

алкинил), -NHC(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -  
NHC(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHS(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -  
N(C<sub>1-9</sub> алкил)(S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(C<sub>2-6</sub>  
5 алкенил), -S(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(гетероциклил), -S(C<sub>6-10</sub>  
арил), -S(гетероарил), -S(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)(C<sub>3-15</sub>  
циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)(гетероарил), -  
S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub>  
алкинил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>6-10</sub> арил),  
10 -S(O)<sub>2</sub>(гетероарил), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкил) или -  
S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>;

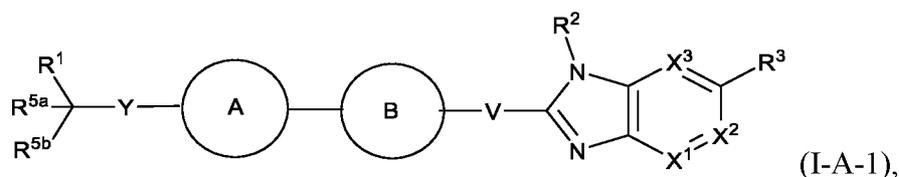
где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае  
необязательно замещены 1–3 C<sub>1-9</sub> алкилами, C<sub>1-8</sub> галогеналкилами,  
галогенами, -OH, -NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, -O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -O(C<sub>1-8</sub>  
15 галогеналкилами), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -O(гетероциклилами), -  
O(арилами), -O(гетероарилами), -NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NH(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкилами), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -  
NH(гетероциклилами), -NH(арилами), -NH(гетероарилами), -N(C<sub>1-9</sub>  
алкилами)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-8</sub>  
20 галогеналкилами), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -  
NHC(O)(гетероциклилами), -NHC(O)(арилами), -  
NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкилами), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинилами), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub>  
циклоалкилами), -NHC(O)O(гетероциклилами), -NHC(O)O(арилами),  
25 -NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub>  
алкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub>  
циклоалкилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклилами), -S(O)<sub>2</sub>(арилами), -  
S(O)<sub>2</sub>(гетероарилами), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub>  
алкилами) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>;

30 каждый из R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>9c</sup>, R<sup>9d</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup> и R<sup>12c</sup> независимо  
представляет собой H, C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-15</sub>  
циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, где алкил, алкенил,  
алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно  
замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>; и

каждый из  $R^{3c}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-O-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-4}$  алкил-гетероцикл,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$  или  $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ; причем алкил, алкенил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ; причем каждый гетероарил имеет от 5 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и

причем каждый гетероцикл имеет от 3 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I-A-1):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-S-R^{1b}$ ,  $-S(O)R^{1b}$ ,  $-S(O)(NH)R^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{1b}$ ,  $-S(O)_2N(R^{1b})(R^{1c})$ ,  $-S(O)(NR^{1b})R^{1c}$ ,  $-C(O)N(R^{1b})(R^{1c})$ ,  $-C(O)R^{1b}$  или  $-C(O)OR^{1c}$ ,

причем алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещены 1–4  $Z^1$ ;

кольцо A представляет собой  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1a}$ ;

кольцо В представляет собой C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, каждый из которых  
необязательно замещен 1–4 R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub>  
алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, -CN, -  
OR<sup>2a</sup>, -S-R<sup>2a</sup>, -S(O)R<sup>2a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>) или -  
S(O)(NR<sup>2a</sup>)R<sup>2b</sup>,

причем алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил  
необязательно замещены 1–4 Z<sup>1</sup>;

каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляет собой -N=, -C(H)= или -C(R<sup>8</sup>)=;

R<sup>3</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил,  
галоген, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, -CN, -NO<sub>2</sub>, -  
OR<sup>3a</sup>, -C(O)R<sup>3a</sup>, -C(O)OR<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)C(O)R<sup>3b</sup>, -  
N(R<sup>3a</sup>)C(O)OR<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -C(O)NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3b</sup>, -  
C(O)NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3b</sup>R<sup>3c</sup>, -C(O)NR<sup>3a</sup>-S(O)(=NR<sup>3b</sup>)R<sup>3c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup>, -  
S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(=NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, -  
S(O)(=NR<sup>3a</sup>)NR<sup>3b</sup>, -S(=NR<sup>3a</sup>)(=NR<sup>3b</sup>)R<sup>3c</sup>, -P(O)(OR<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -P(O)(OR<sup>3a</sup>)(OR<sup>3b</sup>)  
или -B(OR<sup>3a</sup>)(OR<sup>3b</sup>), где алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил,  
гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 R<sup>3d</sup>;

каждый из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub>

галогеналкил, C<sub>2-8</sub> алкоксиалкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-  
C(O)N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-O-C<sub>1-4</sub>  
алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-8</sub>

циклоалкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-гетероциклил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub>  
циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, -P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -

OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -  
P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -

OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -  
OP(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -

C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -  
CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -

C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -  
CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), or-

C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>);

причем алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил  
необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ,

каждый из  $R^4$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$   
галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$   
5 циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-O-$   
 $R^{4a}$ ,  $-C(O)R^{4a}$ ,  $-C(O)O-R^{4a}$ ,  $-C(O)N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})_2(R^{4b})^+$ ,  $-$   
 $N(R^{4a})-C(O)R^{4b}$ ,  $-N(R^{4a})C(O)O(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-$   
 $N(R^{4a})S(O)_2(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2-N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2O(R^{4b})$ ,  $-OC(O)R^{4a}$ ,  $-$   
 $OC(O)OR^{4a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S-R^{4a}$ ,  $-S(O)R^{4a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{4a}$ ,  $-S(O)_2R^{4a}$ ,  $-$   
10  $S(O)_2N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S(O)(NR^{4a})R^{4b}$  или  $-Si(R^{4a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил,  
арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

или две группы  $R^4$ , присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с  
атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{5-10}$  циклоалкила  
15 или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1b}$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$   
галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $-$   
 $C_{1-6}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-CN$ ,  $-Or^{5a1}$  или  $-N(R^{5a1})(R^{5a2})$ ;

или  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  объединяются с атомами, к которым они присоединены, с  
20 образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых  
необязательно замещен 1–4  $R^{5a3}$ ;

каждый из  $R^{5a1}$  и  $R^{5a2}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  
 $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, где  
циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены  
25 1–4  $R^{5a4}$ ;

V представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^{6a})-$  или  $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ ;

$R^{6a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $-S(O)_2R^{6a1}$   
или  $-S(O)_2N(R^{6a1})(NR^{6a2})$ , где циклоалкил или гетероциклил  
необязательно замещены  $C_{1-6}$  алкилом, F или  $-CN$ ;

каждый из  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$   
30 галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $-$

$C_{1-6}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-CN$ ,  $-Or6c1^{6c1}$  или  $-N(R^{6c2})(R^{6c3})$ , где алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены 1–4  $R^{6b1}$ ;

или  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  объединяются с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых

5 необязательно замещен 1–4  $R^{6b1}$ ;

или  $R^{6a}$ , или  $R^{6c}$  объединяются с одной группой  $R^4$  и атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{5-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^{10}$ ;

Y представляет собой  $-N(R^7)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(=NH)-$  или  $-S(O)(=NR^7)-$ ;

10 каждый из  $R^{1a}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{5a3}$ ,  $R^{5a4}$ ,  $R^{6b1}$  и  $R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $CO_2R^{3e}$ ,  $-NO_2$  или  $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ ,

15 причем гетероциклил или гетероарил необязательно замещены  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{1-6}$  галогеналкилом или  $C_{1-6}$  галогеналкокси; и

каждый из  $R^{6a1}$ ,  $R^{6a2}$ ,  $R^{6c1}$ ,  $R^{6c2}$ ,  $R^{6c3}$  и  $R^7$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;

каждый из  $R^8$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$

20 алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $CO_2R^{3e}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SH$ ,  $-O(C_{1-9}$  алкил),  $-O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-O(C_{2-6}$  алкенил),  $-O(C_{2-6}$  алкинил),  $-O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-O(гетероциклил)$ ,  $-O(C_{6-10}$  арил),  $-O(гетероарил)$ ,  $-NH(C_{1-9}$  алкил),  $-NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NH(гетероциклил)$ ,  $-NH(C_{6-10}$  арил),  $-NH(гетероарил)$ ,  $-N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-N(гетероциклил)_2$ ,  $-N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-N(гетероарил)_2$ ,  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{1-8}$  галогеналкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкенил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкинил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{3-15}$  циклоалкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероциклил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{6-10}$  арил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероарил),  $-C(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)(гетероциклил)$ ,  $-C(O)(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)(гетероарил)$ ,  $-C(O)O(C_{1-9}$

25

30

алкил), -C(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub>  
алкинил), -C(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)O(C<sub>6-10</sub>  
арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)NH(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)NH(C<sub>3-15</sub>  
5 циклоалкил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -  
C(O)NH(гетероарил), -C(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -  
C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -  
C(O)N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероарил)<sub>2</sub>, -  
NHC(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -  
10 NHC(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)(гетероциклил),  
-NHC(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -  
NHC(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub>  
алкинил), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)O(гетероциклил), -  
NHC(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -  
15 NHC(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub>  
алкинил), -NHC(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -  
NHC(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -  
N(C<sub>1-9</sub> алкил)(S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(C<sub>2-6</sub>  
алкенил), -S(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(гетероциклил), -S(C<sub>6-10</sub>  
20 арил), -S(гетероарил), -S(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)(C<sub>3-15</sub>  
циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)(гетероарил), -  
S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub>  
алкинил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>6-10</sub> арил),  
25 -S(O)<sub>2</sub>(гетероарил), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкил) или -  
S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>;

где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае

необязательно замещены 1–3 C<sub>1-9</sub> алкилами, C<sub>1-8</sub> галогеналкилами,  
галогенами, -OH, -NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H -O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -O(C<sub>1-8</sub>  
30 галогеналкилами), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -O(гетероциклилами), -  
O(арилами), -O(гетероарилами), -NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NH(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкилами), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -  
NH(гетероциклилами), -NH(арилами), -NH(гетероарилами), -N(C<sub>1-9</sub>  
алкилами)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-8</sub>  
35 галогеналкилами), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -

5           NHC(O)(гетероциклилами), -NHC(O)(арилами), -  
NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкилами), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинилами), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub>  
циклоалкилами), -NHC(O)O(гетероциклилами), -NHC(O)O(арилами),  
-NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub>  
алкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub>  
циклоалкилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклилами), -S(O)<sub>2</sub>(арилами), -  
S(O)<sub>2</sub>(гетероарилами), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub>  
алкилами) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>;

10           каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>1-6</sub>  
галогеналкил;

каждый из Z<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub>  
алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил,  
галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -NO<sub>2</sub>,  
15           -N<sub>3</sub>, -CN, -O-R<sup>12a</sup>, -C(O)-R<sup>12a</sup>, -C(O)O-R<sup>12a</sup>, -C(O)-N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>),  
-N(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)-R<sup>12b</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)O-R<sup>12b</sup>, -  
N(R<sup>12a</sup>)C(O)N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>), -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -  
NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>12b</sup>), -OC(O)R<sup>12a</sup>, -OC(O)OR<sup>12a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -S-R<sup>12a</sup>, -  
S(O)R<sup>12a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -S(O)(NR<sup>12a</sup>)R<sup>12b</sup> или  
20           -Si(R<sup>12a</sup>)<sub>3</sub>;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил,  
арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1a</sup>;

каждый из Z<sup>1a</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub>  
алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил,  
25           галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -NO<sub>2</sub>,  
-CN, -N<sub>3</sub>, -O-R<sup>12a</sup>, -C(O)R<sup>12a</sup>, -C(O)O-R<sup>12a</sup>, -C(O)N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -  
N(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)-C(O)R<sup>12b</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)O(R<sup>12b</sup>), -  
N(R<sup>12a</sup>)C(O)N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -  
N(R<sup>12a</sup>)S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>12b</sup>), -OC(O)R<sup>12a</sup>, -OC(O)OR<sup>12a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -S-R<sup>12a</sup>,  
30           -S(O)R<sup>12a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -S(O)(NR<sup>12a</sup>)R<sup>12b</sup>  
или -Si(R<sup>12a</sup>)<sub>3</sub>;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил,  
арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>;

каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо, -ОН, -CN,  $CO_2R^{3e}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ , -SH,  $-O(C_{1-9}$  алкил),  $-O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-O(C_{2-6}$  алкенил),  $-O(C_{2-6}$  алкинил),  $-O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-O(гетероциклил)$ ,  $-O(C_{6-10}$  арил),  $-O(гетероарил)$ ,  $-NH(C_{1-9}$  алкил),  $-NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NH(гетероциклил)$ ,  $-NH(C_{6-10}$  арил),  $-NH(гетероарил)$ ,  $-N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-N(гетероциклил)_2$ ,  $-N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-N(гетероарил)_2$ ,  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{1-8}$  галогеналкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкенил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкинил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{3-15}$  циклоалкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероциклил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{6-10}$  арил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероарил),  $-C(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)(гетероциклил)$ ,  $-C(O)(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)(гетероарил)$ ,  $-C(O)O(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)O(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)O(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)O(гетероциклил)$ ,  $-C(O)O(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)O(гетероарил)$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)NH(гетероциклил)$ ,  $-C(O)NH(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)NH(гетероарил)$ ,  $-C(O)N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-C(O)N(гетероциклил)_2$ ,  $-C(O)N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-C(O)N(гетероарил)_2$ ,  $-NHC(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)(гетероциклил)$ ,  $-NHC(O)(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)(гетероарил)$ ,  $-NHC(O)O(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)O(гетероциклил)$ ,  $-NHC(O)O(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)O(гетероарил)$ ,  $-NHC(O)NH(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)NH(гетероциклил)$ ,  $-NHC(O)NH(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)NH(гетероарил)$ ,  $-NHS(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $S(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(C_{1-9}$  алкил),  $-S(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-S(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S(гетероциклил)$ ,  $-S(C_{6-10}$  арил),  $-$

S(гетероарил), -S(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероарил), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкил) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>;

где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае

необязательно замещены 1–3 C<sub>1-9</sub> алкилами, C<sub>1-8</sub> галогеналкилами,

галогенами, -OH, -NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, -O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -O(C<sub>1-8</sub>

галогеналкилами), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -O(гетероциклилами), -

O(арилами), -O(гетероарилами), -NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NH(C<sub>1-8</sub>

галогеналкилами), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -

NH(гетероциклилами), -NH(арилами), -NH(гетероарилами), -N(C<sub>1-9</sub>

алкилами)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-8</sub>

галогеналкилами), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -

NHC(O)(гетероциклилами), -NHC(O)(арилами), -

NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub>

галогеналкилами), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинилами), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub>

циклоалкилами), -NHC(O)O(гетероциклилами), -NHC(O)O(арилами),

-NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub>

алкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub>

циклоалкилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклилами), -S(O)<sub>2</sub>(арилами), -

S(O)<sub>2</sub>(гетероарилами), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub>

алкилами) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>9c</sup>, R<sup>9d</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup> и R<sup>12c</sup> независимо

представляет собой H, C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-15</sub>

циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, где алкил, алкенил,

алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно

замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>; и

каждый из R<sup>3c</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, -C<sub>1-</sub>

4 алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-C(O)N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub>

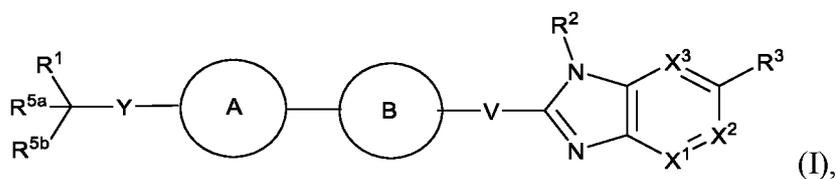
алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-O-C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил-

N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-гетероциклил, C<sub>3-10</sub>

циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, -P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>) или -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>); причем алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>; причем каждый гетероарил имеет от 5 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и

причем каждый гетероциклил имеет от 3 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, -S-R<sup>1b</sup>, -S(O)R<sup>1b</sup>, -S(O)(NH)R<sup>1b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1b</sup>)(R<sup>1c</sup>), -S(O)(NR<sup>1b</sup>)R<sup>1c</sup>, -C(O)N(R<sup>1b</sup>)(R<sup>1c</sup>), -C(O)R<sup>1b</sup> или -C(O)OR<sup>1c</sup>,

причем алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1</sup>;

кольцо A представляет собой C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–4 Z<sup>1a</sup>;

кольцо B представляет собой C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–4 R<sup>4</sup>;

$R^2$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, -CN, -OR<sup>2a</sup>, -S-R<sup>2a</sup>, -S(O)R<sup>2a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>) или -S(O)(NR<sup>2a</sup>)R<sup>2b</sup>,

5 причём алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил  
необязательно замещены 1–4 Z<sup>1</sup>;

каждый из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляет собой -N=, -C(H)= или -C(R<sup>8</sup>)=;

$R^3$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>3a</sup>, -C(O)R<sup>3a</sup>, -C(O)OR<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)C(O)R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)OR<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -C(O)NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3b</sup>, -C(O)NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3b</sup>R<sup>3c</sup>, -C(O)NR<sup>3a</sup>-S(O)(=NR<sup>3b</sup>)R<sup>3c</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(=NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, -S(O)(=NR<sup>3a</sup>)NR<sup>3b</sup>, -S(=NR<sup>3a</sup>)(=NR<sup>3b</sup>)R<sup>3c</sup>, -P(O)(OR<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -P(O)(OR<sup>3a</sup>)(OR<sup>3b</sup>) или -B(OR<sup>3a</sup>)(OR<sup>3b</sup>), где алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил  
10  
15  
необязательно замещены 1–4 R<sup>3d</sup>;

каждый из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-8}$  алкоксиалкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-C(O)N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-гетероциклил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, -P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), ор-C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>);

20  
25  
30 причём алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил  
необязательно замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>;

каждый из  $R^4$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-O-R^{4a}$ ,  $-C(O)R^{4a}$ ,  $-C(O)O-R^{4a}$ ,  $-C(O)N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})_2(R^{4b})^+$ ,  $-N(R^{4a})-C(O)R^{4b}$ ,  $-N(R^{4a})C(O)O(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2-N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2O(R^{4b})$ ,  $-OC(O)R^{4a}$ ,  $-OC(O)OR^{4a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S-R^{4a}$ ,  $-S(O)R^{4a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{4a}$ ,  $-S(O)_2R^{4a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S(O)(NR^{4a})R^{4b}$  или  $-Si(R^{4a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

или две группы  $R^4$ , присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{5-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1b}$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $-CN$ ,  $-Or^{5a1}$  или  $-N(R^{5a1})(R^{5a2})$ ;

или  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^{5a3}$ ;

каждый из  $R^{5a1}$  и  $R^{5a2}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $R^{5a4}$ ;

V представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^{6a})-$  или  $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ ;

$R^{6a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $-S(O)_2R^{6a1}$  или  $-S(O)_2N(R^{6a1})(NR^{6a2})$ , где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены  $C_{1-6}$  алкилом, F или  $-CN$ ;

каждый из  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $-CN$ ,  $-Or^{6c1}$  или  $-N(R^{6c2})(R^{6c3})$ , где алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены 1–4  $R^{6b1}$ ;

или  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  объединяются с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^{6b1}$ ;

или  $R^{6a}$ , или  $R^{6c}$  объединяются с одной группой  $R^4$  и атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{5-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^{10}$ ;

Y представляет собой  $-N(R^7)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(=NH)-$  или  $-S(O)(=NR^7)-$ ;

каждый из  $R^{1a}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{5a3}$ ,  $R^{5a4}$ ,  $R^{6b1}$  и  $R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или  $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ , где гетероциклил или гетероарил необязательно замещены  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{1-6}$  галогеналкилом или  $C_{1-6}$  галогеналкокси; и

каждый из  $R^{6a1}$ ,  $R^{6a2}$ ,  $R^{6c1}$ ,  $R^{6c2}$ ,  $R^{6c3}$  и  $R^7$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;

каждый из  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  галогеналкил;

каждый из  $Z^1$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  $-O-R^{12a}$ ,  $-C(O)-R^{12a}$ ,  $-C(O)O-R^{12a}$ ,  $-C(O)-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})_2(R^{12b})^+$ ,  $-N(R^{12a})C(O)-R^{12b}$ ,  $-N(R^{12a})C(O)O-R^{12b}$ ,  $-N(R^{12a})C(O)N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2(R^{12b})$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2O(R^{12b})$ ,  $-OC(O)R^{12a}$ ,  $-OC(O)OR^{12a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S-R^{12a}$ ,  $-S(O)R^{12a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{12a}$ ,  $-S(O)_2R^{12a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S(O)(NR^{12a})R^{12b}$  или  $-Si(R^{12a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1a}$ ;

каждый из  $Z^{1a}$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-O-R^{12a}$ ,  $-C(O)R^{12a}$ ,  $-C(O)O-R^{12a}$ ,  $-C(O)N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-$

$N(R^{12a})_2(R^{12b})^+$ ,  $-N(R^{12a})-C(O)R^{12b}$ ,  $-N(R^{12a})C(O)O(R^{12b})$ , -  
 $N(R^{12a})C(O)N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2-N(R^{12b})(R^{12c})$ , -  
 $N(R^{12a})S(O)_2O(R^{12b})$ ,  $-OC(O)R^{12a}$ ,  $-OC(O)OR^{12a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S-R^{12a}$ ,  
5  $-S(O)R^{12a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{12a}$ ,  $-S(O)_2R^{12a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S(O)(NR^{12a})R^{12b}$   
или  $-Si(R^{12a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил,  
арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

каждый из  $R^8$  или  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  
 $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$   
10 арил, гетероарил, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SH$ ,  $-O(C_{1-9}$  алкил),  $-O(C_{1-8}$   
галогеналкил),  $-O(C_{2-6}$  алкенил),  $-O(C_{2-6}$  алкинил),  $-O(C_{3-15}$  циклоалкил), -  
 $O$ (гетероциклил),  $-O(C_{6-10}$  арил),  $-O$ (гетероарил),  $-NH(C_{1-9}$  алкил),  $-NH(C_{1-8}$   
галогеналкил),  $-NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-NH(C_{3-15}$   
циклоалкил),  $-NH$ (гетероциклил),  $-NH(C_{6-10}$  арил),  $-NH$ (гетероарил),  $-N(C_{1-9}$   
15 алкил) $_2$ ,  $-N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-N(C_{3-15}$   
циклоалкил) $_2$ ,  $-N$ (гетероциклил) $_2$ ,  $-N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-N$ (гетероарил) $_2$ ,  $-N(C_{1-9}$   
алкил)( $C_{1-8}$  галогеналкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкенил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$   
алкинил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{3-15}$  циклоалкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероциклил), -  
 $N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{6-10}$  арил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероарил),  $-C(O)(C_{1-9}$  алкил), -  
20  $C(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)(C_{3-15}$   
циклоалкил),  $-C(O)$ (гетероциклил),  $-C(O)(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)$ (гетероарил), -  
 $C(O)O(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)O(C_{2-6}$  алкенил), -  
 $C(O)O(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)O$ (гетероциклил), -  
 $C(O)O(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)O$ (гетероарил),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_{1-9}$  алкил), -  
25  $C(O)NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)NH(C_{2-6}$  алкинил),  
 $-C(O)NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)NH$ (гетероциклил),  $-C(O)NH(C_{6-10}$  арил), -  
 $C(O)NH$ (гетероарил),  $-C(O)N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ , -  
 $C(O)N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ , -  
 $C(O)N$ (гетероциклил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-C(O)N$ (гетероарил) $_2$ , -  
30  $NHC(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкенил), -  
 $NHC(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)$ (гетероциклил),  
 $-NHC(O)(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)$ (гетероарил),  $-NHC(O)O(C_{1-9}$  алкил), -  
 $NHC(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$   
алкинил),  $-NHC(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)O$ (гетероциклил), -

5 NHC(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -  
NHC(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub>  
алкинил), -NHC(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -  
NHC(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHS(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -  
N(C<sub>1-9</sub> алкил)(S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(C<sub>2-6</sub>  
алкенил), -S(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(гетероциклил), -S(C<sub>6-10</sub>  
арил), -S(гетероарил), -S(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)(C<sub>3-15</sub>  
циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)(гетероарил), -  
10 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub>  
алкинил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>6-10</sub> арил),  
-S(O)<sub>2</sub>(гетероарил), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкил) или -  
S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>;

15 где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае  
необязательно замещены 1–3 C<sub>1-9</sub> алкилом, C<sub>1-8</sub> галогеналкилом,  
галогеном, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-9</sub> алкилом), -O(C<sub>1-8</sub> галогеналкилом), -  
O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилом), -O(гетероциклилом), -O(арилом), -  
O(гетероарилом), -NH(C<sub>1-9</sub> алкилом), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкилом), -  
NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкилом), -NH(гетероциклилом), -NH(арилом), -  
20 NH(гетероарилом), -N(C<sub>1-9</sub> алкилом)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкилом)<sub>2</sub>, -  
NHC(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкилом), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкилом), -  
NHC(O)(гетероциклилом), -NHC(O)(арилом), -  
NHC(O)(гетероарилом), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкилом), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкилом), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинилом), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub>  
циклоалкилом), -NHC(O)O(гетероциклилом), -NHC(O)O(арилом), -  
25 NHC(O)O(гетероарилом), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкилом), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub>  
алкилом), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкилом), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкилом), -  
S(O)<sub>2</sub>(гетероциклилом), -S(O)<sub>2</sub>(арилом), -S(O)<sub>2</sub>(гетероарилом), -  
S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкилом), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкилом) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub>  
30 алкилом)<sub>2</sub>; и

каждый из R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>9c</sup>, R<sup>9d</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup> и R<sup>12c</sup> независимо  
представляет собой H, C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-15</sub>  
циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, где алкил, алкенил,

алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

причем каждый гетероарил имеет от 5 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и

причем каждый гетероциклил имеет от 3 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли,

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, или 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, где каждый из циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила необязательно замещен 1–3  $Z^1$ ;

кольцо A представляет собой  $C_{6-10}$  арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, или 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, где каждый из арила, гетероарила и гетероциклила необязательно замещен 1–4  $Z^1$ ;

кольцо B представляет собой  $C_{6-10}$  арил или 5–10-членный гетероарил, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, причем каждый из арила и гетероарила необязательно замещен 1–4  $R^4$ ;

$R^2$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{6-10}$  арил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероарил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил- $C_{1-6}$  алкил,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{2a}$ ,  $-C(O)OR^{2a}$ ,  $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ ,  $-C(O)NR^{2c}S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$ , or  $-S(O)_2NR^{2c}C(O)R^{2a}$ , где каждый гетероциклил содержит от 3 до 12 членов кольца и от 1 до 3 гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, где каждый гетероарил включает от 5 до 10 членов кольца и от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S,

и где каждый из циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила необязательно замещен 1–4  $Z^{1b}$ ;

каждый из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляет собой  $-N=$  или  $-C(R^8)=$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,

5 галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S, 5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{3a}$ ,  $-C(O)OR^{3a}$ ,  $-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$ ,  $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$ ,  $-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$ , -  
10  $N(R^{3a})C(O)N(R^{3b})_2$ ,  $-C(O)NHS(O)_2R^{3a}$ ,  $-S(O)_2R^{3a}$ ,  $-S(O)_2OR^{3a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$ , -  
 $N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$ ,  $-S(O)_2NHC(O)R^{3a}$ ,  $-S(O)(=NR^{3a})R^{3b}$ ,  $-S(O)(=NR^{3a})NR^{3b}$ , -  
 $S(=NR^{3a})(=NR^{3b})R^{3c}$ ,  $-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$ ,  $-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$  или  $-B(OR^{3a})(OR^{3b})$ , где алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены 1–4  $R^{3d}$ ;

15 каждый из  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S, или 5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых независимо  
20 представляет собой N, O или S;

каждый из  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S, оксо, OH,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $C(O)OR^{4a}$   
25 или  $C(O)N(R^{4a})(R^{4b})$ , где циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1–4  $R^{4c}$ ;

каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый из которых  
30 независимо представляет собой N, O или S, или 5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S;

альтернативно, две группы  $R^4$ , присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$ -циклоалкила или 3–12-членного гетероциклила, содержащего от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, где циклоалкил и каждый гетероциклил обязательно замещены 1–4  $R^{4c}$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, -CN, -Or $^{5a1}$ ,  $^{5a1}$ , или  $-N(R^{5a1})(R^{5a2})$ , где циклоалкил и гетероциклил обязательно замещены 1–4  $R^{5a3}$ ;

каждый из  $R^{5a1}$ ,  $R^{5a1}$  и  $R^{5a2}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{6-10}$  арил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, или 5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S, где циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил обязательно замещены 1–4  $R^{5a4}$ ;

V представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^{6a})-$ ,  $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ ;

$R^{6a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S,  $-S(O)_2R^{6a1}$ , or- $S(O)_2N(R^{6a1})(NR^{6a2})$ , где циклоалкил и гетероциклил обязательно замещены F, CN или  $C_{1-6}$  алкилом;

каждый из  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  независимо представляет собой H, галоген, -CN,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S,  $-OR^{6c1}$ , или  $-N(R^{6c2})(R^{6c3})$ , где алкил, циклоалкил и гетероциклил обязательно замещены 1–4  $R^{6b1}$ ;

альтернативно,  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  объединяются с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила, обязательно замещенного 1–4  $R^{6b1}$ ;

альтернативно,  $R^{6c}$  объединяется с одной группой  $R^4$  и атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или 3–12-членного гетероциклила, содержащего от одного до трех гетероатомов, каждый независимо

представляющий собой N, O или S, где циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1–4 R<sup>4c</sup>;

Y представляет собой –N(R<sup>7</sup>)–, –O–, –S–, –S(O)–, –S(=NH)– или –S(=NR<sup>7</sup>)–;

каждый из R<sup>8</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub>

5 галогеналкил, галоген, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, или 5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, –  
10 CN, –NO<sub>2</sub>, –C(O)R<sup>3a</sup>, –C(O)OR<sup>3a</sup>, –C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), –N(R<sup>3a</sup>)C(O)R<sup>3b</sup>, –N(R<sup>3a</sup>)C(O)OR<sup>3b</sup>, –N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)<sub>2</sub>, –C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, –S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, –S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup>, –S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), –N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3b</sup>, –S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>3a</sup>, –S(O)(=NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, –S(O)(=NR<sup>3a</sup>)NR<sup>3b</sup>, –S(=NR<sup>3a</sup>)(=NR<sup>3b</sup>)R<sup>3c</sup>, –P(O)(OR<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), –P(O)(OR<sup>3a</sup>)(OR<sup>3b</sup>) или –B(OR<sup>3a</sup>)(OR<sup>3b</sup>);

каждый из Z<sup>1b</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>5a3</sup>, R<sup>5a4</sup> и R<sup>6b1</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub>  
15 алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, галоген, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O и S, 5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, оксо, –OH, –CN или –NO<sub>2</sub>; и

каждый из R<sup>6a1</sup>, R<sup>6a2</sup>, R<sup>6c1</sup>, R<sup>6c2</sup>, R<sup>6c3</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>3-10</sub>  
20 циклоалкил.

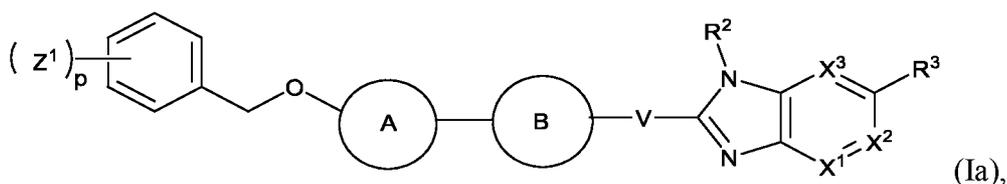
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил или гетероциклил, где арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены 1–3 Z<sup>1</sup>. В некоторых  
25 вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил или гетероциклил, где арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены 1–3 R<sup>1a</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем  
30 документе, или его фармацевтически приемлемой соли R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-10</sub> арил, 5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой O, N или S, или 4–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой

О, N или S, где арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены 1–3 R<sup>1a</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, R<sup>1</sup> представляет собой гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–3 Z<sup>1</sup>, где Z<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, галоген, оксо, -ОН, -CN или -NO<sub>2</sub>, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов или 5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, каждый R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, F, Cl, -OR<sup>5al</sup>, -CN, C<sub>3-10</sub> циклоалкил или гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли R<sup>5a</sup> представляет собой H; и R<sup>5b</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, F, Cl, -OR<sup>5al</sup>, -CN, C<sub>3-10</sub> циклоалкил или гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли Y представляет собой -O-

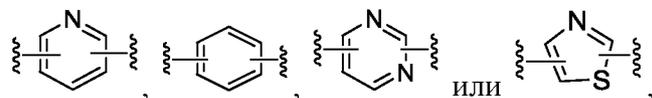
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы (Ia):



где подстрочный индекс p равен 1, 2 или 3.

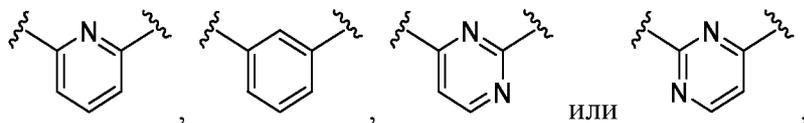
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1), (Ia) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли кольцо A представляет собой C<sub>6-10</sub> арил или 5–10-членный гетероарил, причем арил или гетероарил необязательно замещены 1–3 Z<sup>1a</sup>, где каждый Z<sup>1a</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, -C(O)N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>),

оксо, -ОН, галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>12a</sup>, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, гетероциклил-C<sub>1-6</sub> алкил, гетероциклил-C<sub>1-6</sub> галогеналкил, гетероарил, гетероарил-C<sub>1-6</sub> алкил или гетероарил-C<sub>1-6</sub> галогеналкил, каждый из которых необязательно замещен Z<sup>1b</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1), (Ia) и/или другой формулы, описанной в  
 5 настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей, кольцо А представляет собой C<sub>6-10</sub> арил или 5–10-членный гетероарил, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой О, N или S, причем арил или гетероарил необязательно замещены 1–3 Z<sup>1a</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1), (Ia) и/или другой формулы, описанной в настоящем  
 10 документе, или его фармацевтически приемлемой соли кольцо А представляет собой фенил или 5–6-членный гетероарил, причем фенил или гетероарил необязательно замещены 1–3 Z<sup>1a</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1), (I-A-2) и/или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо А представляет собой фенил или 5–6-членный гетероарил, имеющий от одного до трех гетероатомов,  
 15 каждый независимо представляющий собой О, N или S, причем фенил или гетероарил необязательно замещены 1–3 Z<sup>1a</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I-A-1), (Ia) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, кольцо А представляет собой



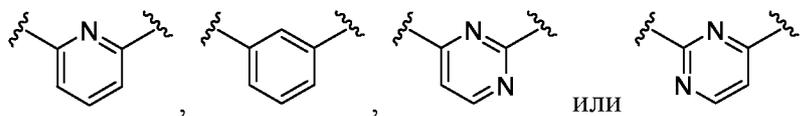
20 причем каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя Z<sup>1a</sup>.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I-A-1), (Ia) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, кольцо А представляет собой



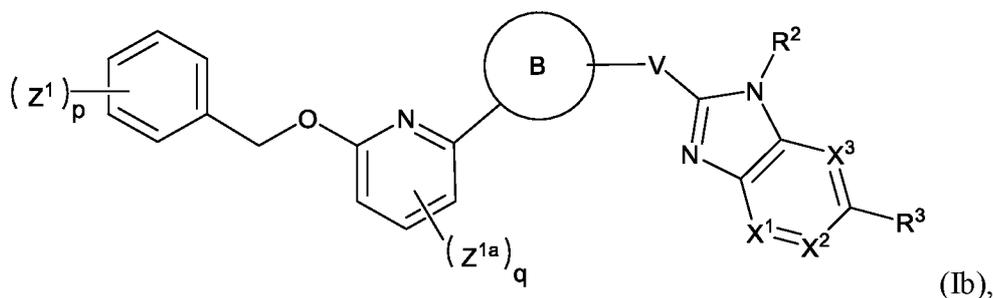
25 причем каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя Z<sup>1a</sup>.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1), (I-A-2) и/или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо А представляет собой



причем каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя галогенами.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-A-1) и/или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы (Ib):



5

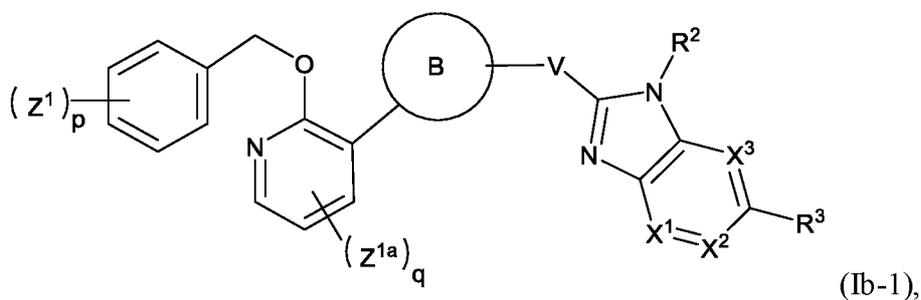
где  $Z^{1a}$  представляет собой галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $-OR^{12a}$  или  $-CN$ , где  $C_{1-4}$  алкил необязательно замещен  $Z^{1b}$ .

подстрочный индекс  $p$  равен 1, 2 или 3; и

подстрочный индекс  $q$  равен 0, 1 или 2.

10

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-A-1) и/или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы (Ib-1):



15

где

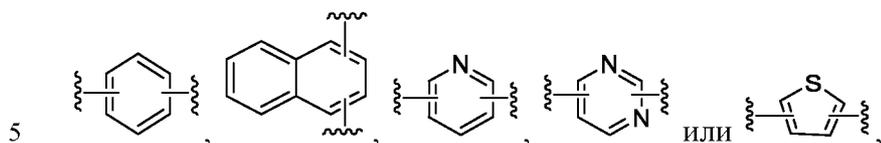
подстрочный индекс  $p$  равен 1, 2 или 3; и

подстрочный индекс  $q$  равен 0, 1 или 2.

20

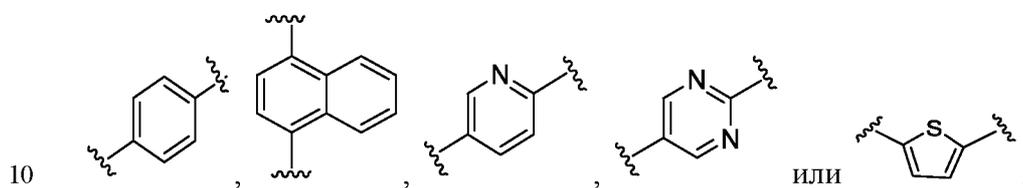
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I), (Ia), (Ib) и/или (Ib-1) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо B представляет собой фенил или 5–6-членный гетероарил, причем фенил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I), (Ia), (Ib) и/или (Ib-1) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо B представляет собой фенил или 5–6-членный гетероарил, имеющий от одного до трех

гетероатомов, каждый независимо представляющий собой O, N или S, причем фенил или гетероарил необязательно замещены 1–4 R<sup>4</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-A-1), (I), (Ia), (Ib) и/или (Ib-1) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо В представляет собой



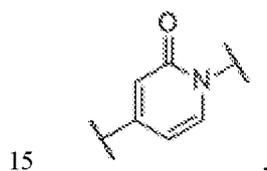
которые необязательно замещены одним или двумя R<sup>4</sup>.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-A-1), (I), (Ia), (Ib) и/или (Ib-1) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо В представляет собой



которые необязательно замещены одним или двумя R<sup>4</sup>.

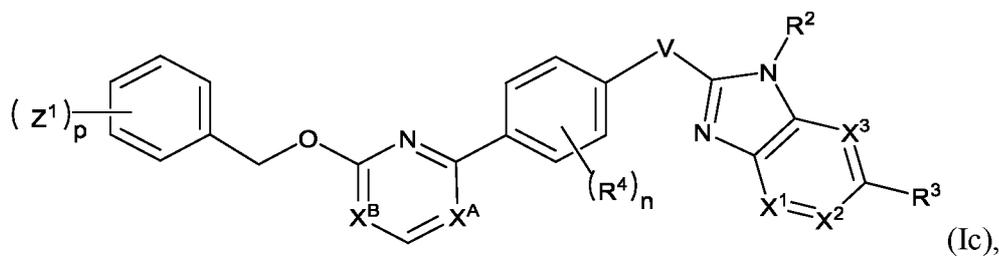
В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-A-1), (I), (Ia), (Ib) и/или (Ib-1) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо В представляет собой



который необязательно замещен одним или двумя R<sup>4</sup>.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли кольцо В замещено одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли кольцо В замещено одним, двумя или тремя атомами фтора.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1), и/или (Ia), и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу:



где

каждый из  $X^A$  и  $X^B$  независимо представляет собой  $-CH=$  или  $-N=$ ;

5 подстрочный индекс  $n$  равен 0, 1, 2 или 3; и

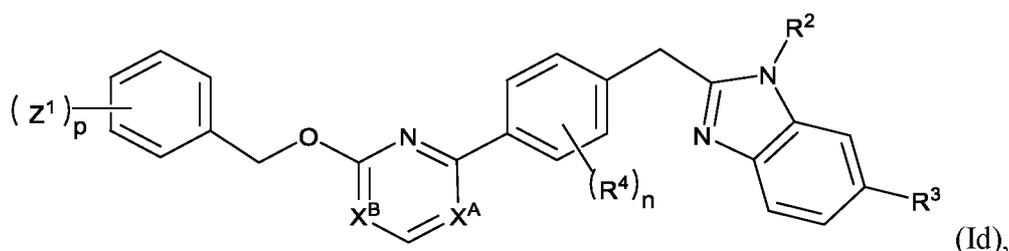
подстрочный индекс  $p$  равен 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1), (Ia), (Ib), (Ib-1) и/или (Ic), и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли,  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой  $-N=$ ,  $-CH=$ ,  $-C(F)=$ ,  $-C(Cl)=$ ,  $-C(Br)=$  или  $-C(CN)=$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой  $-CH=$ ,  $-C(F)=$ ,  $-C(Cl)=$ ,  $-C(Br)=$  или  $-C(CN)=$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой  $-N=$ ,  $-CH=$  или  $-C(F)=$ . В некоторых вариантах осуществления два из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой  $-CH=$  и один представляет собой  $-N=$ . Например,  $X^1$  может представлять собой  $-N=$ , а  $X^2$  и  $X^3$  представляет собой  $-CH=$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли два из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой  $-CH=$  и один представляет собой  $-C(F)=$ . В некоторых вариантах осуществления  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  представляют собой  $-CH=$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1), (I-A-2), (Ia), (Ib), (Ib-1) и/или (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли  $V$  представляет собой  $-O-$ ,  $-NH-$  или  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другой формулы, описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли  $V$  представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления  $V$  представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (I-A-1), (I-A-2) и/или другой формулы, описанной в данном документе,  $V$

представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  или  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ . В некоторых вариантах осуществления V представляет собой  $-\text{CH}_2-$ .

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-A-1) (Ia), и/или (Ic), и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу:



где

каждый из  $X^A$  и  $X^B$  независимо представляет собой  $-\text{CH}=\text{N}-$  или  $-\text{N}=\text{C}-$ ; подстрочный индекс n равен 0, 1, 2 или 3; и подстрочный индекс p равен 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли подстрочный индекс n равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или другого соединения, описанного в данном документе, подстрочный индекс n равен 1. В некоторых вариантах осуществления подстрочный индекс n равен 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли подстрочный индекс p равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления подстрочный индекс p равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или другого соединения, описанного в данном документе, подстрочный индекс p равен 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ib) и/или (Ib-1) или его фармацевтически приемлемой соли подстрочный индекс q равен 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления подстрочный индекс q равен 0. В некоторых вариантах осуществления подстрочный индекс q равен 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли один из  $X^A$  и  $X^B$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{N}-$  и

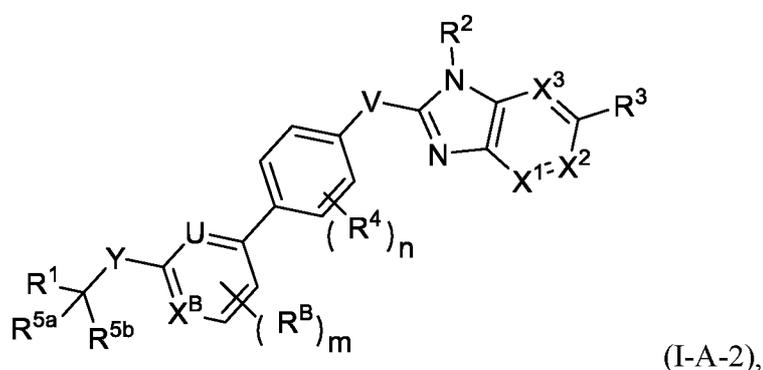
другой представляет собой  $-N=$ . В некоторых вариантах осуществления  $X^A$  представляет собой  $-N=$  и  $X^B$  представляет собой  $-CH=$ . В некоторых вариантах осуществления  $X^A$  представляет собой  $-CH=$  и  $X^B$  представляет собой  $-N=$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, каждый из  $Z^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 3–12-членный гетероцикл, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, 5–10-членный гетероарил, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, оксо, -OH, -CN или  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, -CN или 5–6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, -CN или 5–6-членный гетероарил, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый  $Z^1$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, гетероцикл- $C_{1-6}$  алкил, гетероцикл- $C_{1-6}$  галогеналкил, гетероарил- $C_{1-6}$  алкил, гетероарил- $C_{1-6}$  галогеналкил, оксо, -OH, -CN,  $-NO_2$  или  $-C(O)N(R^{12a})(R^{12b})$ , причем каждый гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1–4 галогенами, -CN,  $C_{1-6}$  галогеналкилами,  $C_{3-6}$  циклоалкилами или 4–6-членными гетероциклами. В некоторых вариантах осуществления каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  галогеналкил, -CN,  $C_{1-3}$  алкокси или  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый  $Z^1$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, галоген, 5–6-членный гетероарил, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, или -CN. В некоторых вариантах осуществления каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  галогеналкил или -CN. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой

соли каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-3}$  алкокси,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-3}$  галогеналкил,  $C_{1-3}$

5 галогеналкокси или  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли, каждый  $R^{2d}$  независимо представляет собой F,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $-CN$  или  $C_{3-10}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген или  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли  $Z^1$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли  $Z^1$  представляет собой галоген, такой как F.

15 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или другая формулы, описанной в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемая соль имеет формулу (I-A-2):



20

где

U представляет собой  $-CH=$  или  $-N=$ ;

$X^B$  представляет собой  $-CH=$  или  $-N=$ ;

$R^B$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$

25 галогеналкокси, галоген или  $-CN$ ;

каждый из  $X^1$  и  $X^2$  независимо представляет собой  $-N=$ ,  $-C(H)=$  или  $-C(R^8)=$ ;

$X^3$  представляет собой  $-C(H)=$ ;

каждый из  $R^4$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-O-R^{4a}$ ,  $-C(O)R^{4a}$ ,  $-C(O)O-R^{4a}$ ,  $-C(O)N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})_2(R^{4b})^+$ ,  $-N(R^{4a})C(O)O(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2-N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2O(R^{4b})$ ,  $-OC(O)R^{4a}$ ,  $-OC(O)OR^{4a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S-R^{4a}$ ,  $-S(O)R^{4a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{4a}$ ,  $-S(O)_2R^{4a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S(O)(NR^{4a})R^{4b}$  или  $-Si(R^{4a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

или две группы  $R^4$ , присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{5-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1b}$ ;

$V$  представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^{6a})-$  или  $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ ;

$R^{6a}$  представляет собой  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $-S(O)_2R^{6a1}$  или  $-S(O)_2N(R^{6a1})(NR^{6a2})$ , где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены  $C_{1-6}$  алкилом,  $F$  или  $-CN$ ;

каждый из  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  независимо представляет собой  $H$  или  $C_{1-6}$  алкил;

каждый из  $R^{1a}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{5a3}$ ,  $R^{5a4}$  и  $R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $CO_2R^{3e}$ ,  $-NO_2$  или  $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ , где гетероциклил или гетероарил необязательно замещены  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{1-6}$  галогеналкилом или  $C_{1-6}$  галогеналкокси; и

каждый из  $R^{6a1}$ ,  $R^{6a2}$ ,  $R^{6c1}$ ,  $R^{6c2}$ ,  $R^{6c3}$  и  $R^7$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;

каждый из  $R^8$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $CO_2R^{3e}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SH$ ,  $-O(C_{1-9}$  алкил),  $-O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-O(C_{2-6}$  алкенил),  $-O(C_{2-6}$  алкинил),  $-O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-O$ (гетероциклил),  $-O(C_{6-10}$  арил),  $-O$ (гетероарил),  $-NH(C_{1-9}$  алкил),  $-NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NH$ (гетероциклил),  $-NH(C_{6-10}$  арил),  $-NH$ (гетероарил),  $-N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-$

$N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-N$ (гетероциклил) $_2$ ,  $-N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-N$ (гетероарил) $_2$ ,  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{1-8}$  галогеналкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкенил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкинил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{3-15}$  циклоалкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероциклил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{6-10}$  арил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероарил),  $-C(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)$ (гетероциклил),  $-C(O)(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)$ (гетероарил),  $-C(O)O(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)O(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)O(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)O$ (гетероциклил),  $-C(O)O(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)O$ (гетероарил),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)NH$ (гетероциклил),  $-C(O)NH(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)NH$ (гетероарил),  $-C(O)N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-C(O)N$ (гетероциклил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-C(O)N$ (гетероарил) $_2$ ,  $-NHC(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)$ (гетероциклил),  $-NHC(O)(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)$ (гетероарил),  $-NHC(O)O(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)O$ (гетероциклил),  $-NHC(O)O(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)O$ (гетероарил),  $-NHC(O)NH(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)NH$ (гетероциклил),  $-NHC(O)NH(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)NH$ (гетероарил),  $-NHS(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $S(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(C_{1-9}$  алкил),  $-S(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-S(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S$ (гетероциклил),  $-S(C_{6-10}$  арил),  $-S$ (гетероарил),  $-S(O)N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-S(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-S(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S(O)$ (гетероциклил),  $-S(O)(C_{6-10}$  арил),  $-S(O)$ (гетероарил),  $-S(O)_2(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)_2(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-S(O)_2(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(O)_2(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(O)_2(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S(O)_2$ (гетероциклил),  $-S(O)_2(C_{6-10}$  арил),  $-S(O)_2$ (гетероарил),  $-S(O)(NH)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)_2NH(C_{1-9}$  алкил) или  $-S(O)_2N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ;

где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае  
необязательно замещены 1–3  $C_{1-9}$  алкилами,  $C_{1-8}$  галогеналкилами,

галогенами, -ОН, -NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H -O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -O(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -O(гетероциклами), -O(арилами), -O(гетероарилами), -NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -

5 NH(гетероциклами), -NH(арилами), -NH(гетероарилами), -N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -

10 NHC(O)(гетероциклами), -NHC(O)(арилами), -NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинилами), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -NHC(O)O(гетероциклами), -NHC(O)O(арилами), -NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклами), -S(O)<sub>2</sub>(арилами), -

15 S(O)<sub>2</sub>(гетероарилами), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкилами) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>1-6</sub> галогеналкил;

каждый из Z<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -O-R<sup>12a</sup>, -C(O)-R<sup>12a</sup>, -C(O)O-R<sup>12a</sup>, -C(O)-N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)-R<sup>12b</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)O-R<sup>12b</sup>, -

20 N(R<sup>12a</sup>)C(O)N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>), -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>12b</sup>), -OC(O)R<sup>12a</sup>, -OC(O)OR<sup>12a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -S-R<sup>12a</sup>, -S(O)R<sup>12a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -S(O)(NR<sup>12a</sup>)R<sup>12b</sup> или -Si(R<sup>12a</sup>)<sub>3</sub>;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1a</sup>;

каждый из Z<sup>1a</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -NO<sub>2</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -O-R<sup>12a</sup>, -C(O)R<sup>12a</sup>, -C(O)O-R<sup>12a</sup>, -C(O)N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)-C(O)R<sup>12b</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)O(R<sup>12b</sup>), -

30

$N(R^{12a})C(O)N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2-N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2O(R^{12b})$ ,  $-OC(O)R^{12a}$ ,  $-OC(O)OR^{12a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S-R^{12a}$ ,  $-S(O)R^{12a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{12a}$ ,  $-S(O)_2R^{12a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S(O)(NR^{12a})R^{12b}$  или  $-Si(R^{12a})_3$ ;

5                    причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $CO_2R^{3e}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SH$ ,  $-O(C_{1-9}$  алкил),  $-O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-O(C_{2-6}$  алкенил),  $-O(C_{2-6}$  алкинил),  $-O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-O(гетероциклил)$ ,  $-O(C_{6-10}$  арил),  $-O(гетероарил)$ ,  $-NH(C_{1-9}$  алкил),  $-NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NH(гетероциклил)$ ,  $-NH(C_{6-10}$  арил),  $-NH(гетероарил)$ ,  $-N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-N(гетероциклил)_2$ ,  $-N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-N(гетероарил)_2$ ,  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{1-8}$  галогеналкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкенил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкинил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{3-15}$  циклоалкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероциклил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{6-10}$  арил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероарил),  $-C(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)(гетероциклил)$ ,  $-C(O)(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)(гетероарил)$ ,  $-C(O)O(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)O(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)O(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)O(гетероциклил)$ ,  $-C(O)O(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)O(гетероарил)$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)NH(гетероциклил)$ ,  $-C(O)NH(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)NH(гетероарил)$ ,  $-C(O)N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-C(O)N(гетероциклил)_2$ ,  $-C(O)N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-C(O)N(гетероарил)_2$ ,  $-NHC(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)(гетероциклил)$ ,  $-NHC(O)(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)(гетероарил)$ ,  $-NHC(O)O(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)O(гетероциклил)$ ,

5 NHC(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -  
NHC(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub>  
алкинил), -NHC(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -  
NHC(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHS(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -  
N(C<sub>1-9</sub> алкил)(S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(C<sub>2-6</sub>  
алкенил), -S(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(гетероциклил), -S(C<sub>6-10</sub>  
арил), -S(гетероарил), -S(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)(C<sub>3-15</sub>  
циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)(гетероарил), -  
10 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub>  
алкинил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>6-10</sub> арил),  
-S(O)<sub>2</sub>(гетероарил), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкил) или -  
S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>;

15 где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае  
необязательно замещены 1–3 C<sub>1-9</sub> алкилами, C<sub>1-8</sub> галогеналкилами,  
галогенами, -OH, -NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, -O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -O(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкилами), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -O(гетероциклилами), -  
O(арилами), -O(гетероарилами), -NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NH(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкилами), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -  
20 NH(гетероциклилами), -NH(арилами), -NH(гетероарилами), -N(C<sub>1-9</sub>  
алкилами)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкилами), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -  
NHC(O)(гетероциклилами), -NHC(O)(арилами), -  
NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub>  
галогеналкилами), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинилами), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub>  
25 циклоалкилами), -NHC(O)O(гетероциклилами), -NHC(O)O(арилами),  
-NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub>  
алкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub>  
циклоалкилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклилами), -S(O)<sub>2</sub>(арилами), -  
30 S(O)<sub>2</sub>(гетероарилами), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub>  
алкилами) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>9c</sup>, R<sup>9d</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup> и R<sup>12c</sup> независимо  
представляет собой H, C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-15</sub>  
циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, где алкил, алкенил,

алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ; и

каждый из  $R^{3c}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-O-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-4}$  алкил-гетероциклил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$  или  $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ; причем алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ; причем каждый гетероарил имеет от 5 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и

причем каждый гетероциклил, если не указано иное, имеет от 3 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и  $m$  представляет собой 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id), или его фармацевтически приемлемой соли  $R^2$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{2a}$ ,  $-C(O)OR^{2a}$ ,  $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ ,  $-C(O)NR^{2c}S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$ ,  $-S(O)_2NR^{2c}C(O)R^{2a}$ ,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил- $C_{1-6}$  алкил,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{6-10}$  арил, гетероциклил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил, гетероарил или  $C_{1-6}$  алкил-гетероарил, где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены 1 или более  $Z^{1b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id), или его фармацевтически приемлемой соли,  $R^2$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{6-10}$  арил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероарил,

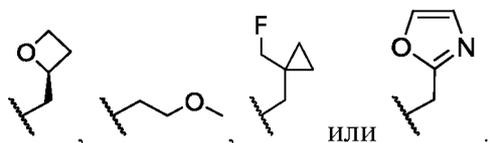
$C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил- $C_{1-6}$  алкил,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{2a}$ ,  $-C(O)OR^{2a}$ ,  $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ ,  $-C(O)NR^{2c}S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$  или  $-S(O)_2NR^{2c}C(O)R^{2a}$ , где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id), или его фармацевтически приемлемой соли  $R^2$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{6-10}$  арил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероарил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил- $C_{1-6}$  алкил,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{2a}$ ,  $-C(O)OR^{2a}$ ,  $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ ,  $-C(O)NR^{2c}S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$  или  $-S(O)_2NR^{2c}C(O)R^{2a}$ , где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ , причем каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, гетероциклил- $C_{1-6}$  алкил, гетероциклил- $C_{1-6}$  галогеналкил, гетероарил- $C_{1-6}$  алкил, гетероарил- $C_{1-6}$  галогеналкил, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  или  $-C(O)N(R^{12a})(R^{12b})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id), или его фармацевтически приемлемой соли  $R^2$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил, гетероарил или  $C_{1-6}$  алкил-гетероарил, где каждый гетероциклил включает от 3 до 12 членов кольца и от 1 до 3 гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, причем каждый из гетероариллов включает от 5 до 10 членов кольца и от 1 до 3 гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, где циклоалкил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id), или его фармацевтически приемлемой соли  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероарил или  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил, где каждый гетероциклил включает от 3 до 12 членов кольца и от 1 до 3 гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, причем каждый из гетероариллов включает от 5 до 10 членов кольца и от 1 до 3 гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, где циклоалкил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещены 1–2  $Z^{1b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id), или его фармацевтически приемлемой соли  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$

алкил-гетероциклил- $C_{1-6}$  алкил, гетероциклил,  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил, гетероарил или  $C_{1-6}$  алкил-гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id), или его фармацевтически приемлемой соли  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–4  $Z^{1b}$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id), или его фармацевтически приемлемой соли  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–4  $Z^{1b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I) и/или другой формулы, описанной в данном документе,  $R^2$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I) и/или другой формулы, описанной в данном документе,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил- $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1b}$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе,

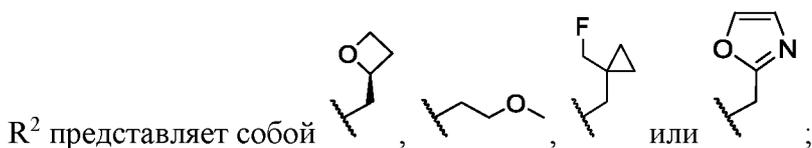
$R^2$  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или другой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли

$R^1$  представляет собой гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–3  $C_{1-6}$  галогеналкилами, галогенами или -CN;

$R^B$  представляет собой метил, галоген, -CN или -OCH<sub>3</sub>;



$R^3$  представляет собой -C(O) $R^{3a}$ ;

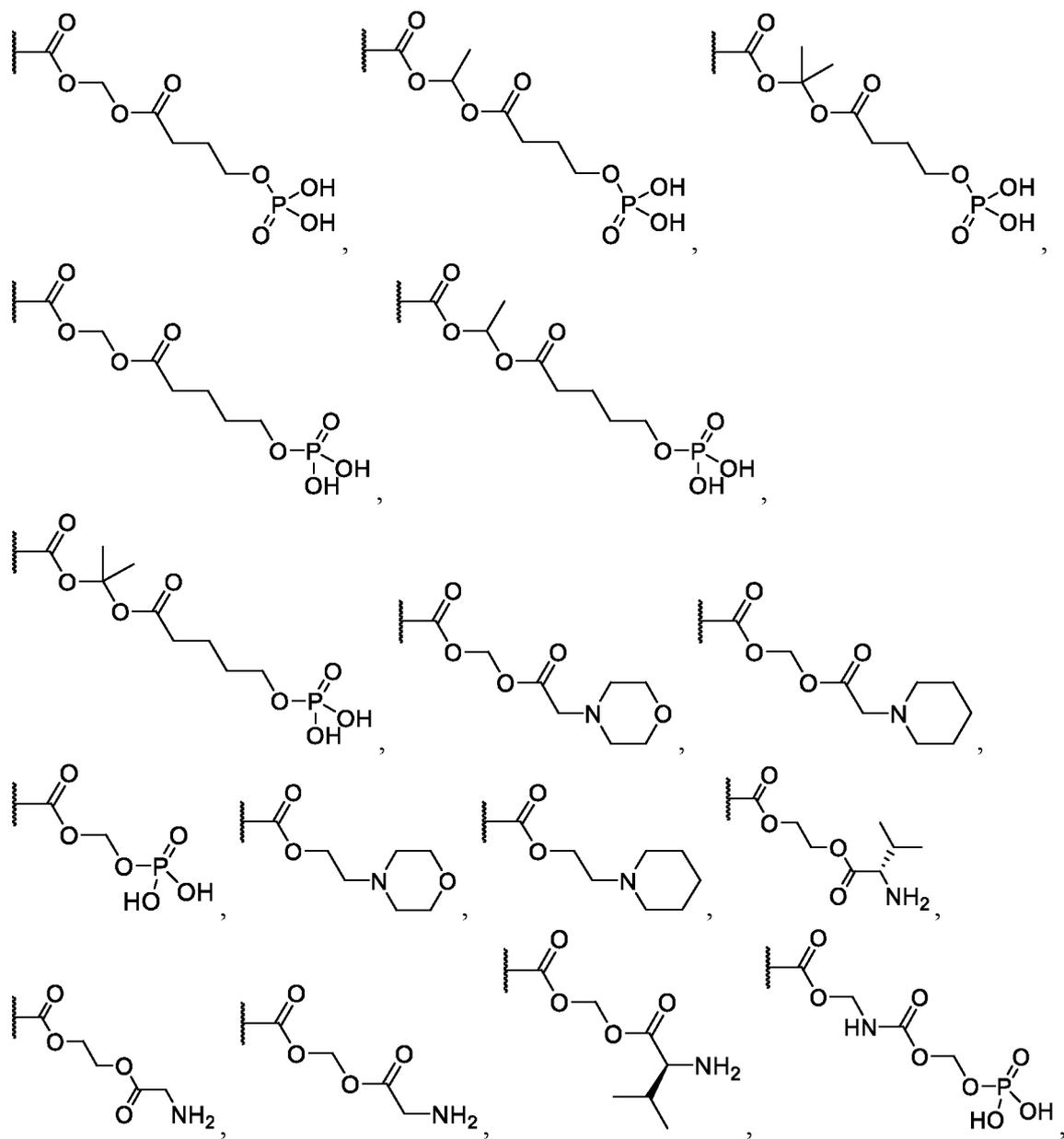
$R^{3a}$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})C(O)-O-C_{1-4}$   
 алкил- $OP(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-O-C_{1-4}$   
 алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$   
 алкил- $OP(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-CH_2CH(N(R^{9a})_2)C(O)OR^{9b}$ ,  $-P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{9c})_2$ ,  
 5  $-CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-CH_2OP(O)(OR^{9c})_2$  или  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил, где алкил  
 или гетероциклил необязательно замещены 1–4 галогенами;  
 каждый из  $R^4$  независимо представляет собой F, оксо или  $-CN$ ;  
 каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляет собой H; и  
 Y представляет собой  $-O-$ ; и  
 10 каждый из  $R^8$  независимо представляет собой H или галоген;  
 каждый из  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  и  $R^{9c}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;  
 m представляет собой 0 или 1; и  
 n представляет собой 1 или 2.

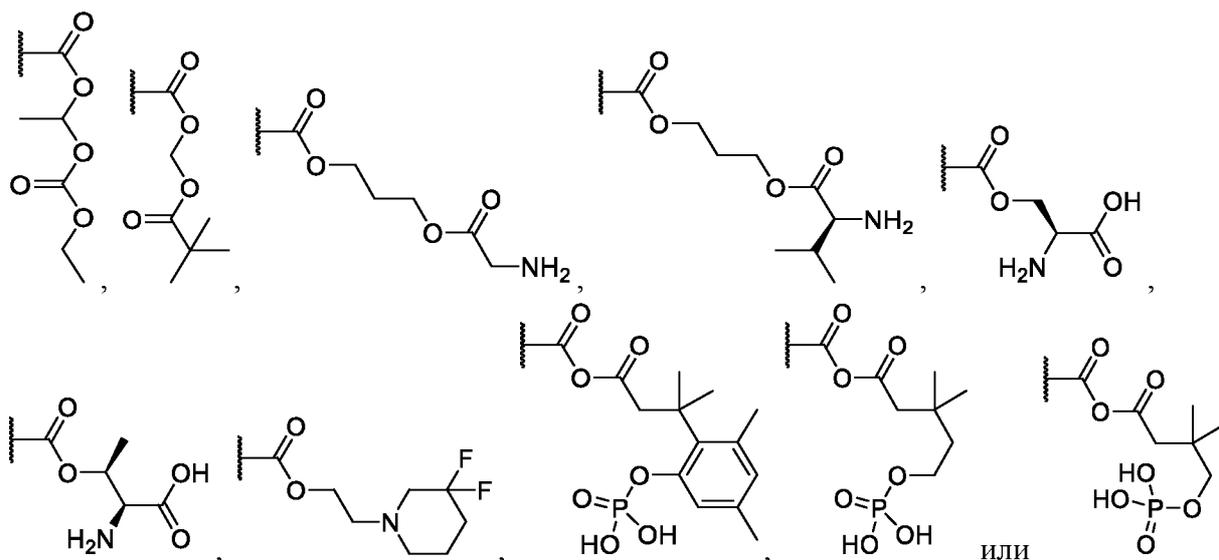
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-  
 15 2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли  $R^3$   
 представляет собой  $-C(O)OR^{3a}$ ,  $-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$ ,  $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$ ,  $-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$ ,  $-$   
 $N(R^{3a})C(O)N(R^{3b})(R^{3c})$ ,  $-C(O)NHS(O)_2R^{3a}$ ,  $-S(O)_2R^{3a}$ ,  $-S(O)_2OR^{3a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$ ,  $-$   
 $N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$ ,  $-S(O)_2NHC(O)R^{3a}$ ,  $-S(O)(=NR^{3a})R^{3b}$ ,  $-S(O)(=NR^{3a})NR^{3b}$ ,  $-$   
 $S(=NR^{3a})(=NR^{3b})R^{3c}$ ,  $-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$ ,  $-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$ ,  $-B(OR^{3a})(OR^{3b})$ , или 5–10-  
 20 членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, каждый  
 независимо представляющий собой N, O или S. В некоторых вариантах осуществления  
 соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id), или его  
 фармацевтически приемлемой соли  $R^3$  представляет собой H, галоген, гетероарил,  $-$   
 $C(O)NH_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3a}$ ,  $-C(O)OR^{3a}$ ,  $-C(O)N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$ ,  $-S(O)_2NHC(O)R^{3a}$ ,  $-$   
 25  $P(O)(OR^{3a})_2$ ,  $-C(O)N(R^{3a})S(O)_2N(R^{3b})(R^{3c})$  или  $-O-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^{3a}$ , где гетероарил  
 необязательно замещен 1–4  $R^{3d}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения  
 формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически  
 приемлемой соли  $R^3$  представляет собой  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^{3a}$ ,  $-C(O)N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$ ,  $-$   
 $S(O)_2NHC(O)R^{3a}$ ,  $-C(O)NR^{3a}S(O)_2NR^{3b}R^{3c}$  или гетероарил, где гетероарил необязательно  
 30 замещен 1–4  $R^{3d}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-  
 A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли  $R^3$   
 представляет собой 5–6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–4  $R^{3d}$ . В  
 некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(O)OR^{3a}$ . В некоторых

вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли R<sup>3</sup> представляет собой -C(O)OH.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли,

5 R<sup>3</sup> представляет собой





В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-

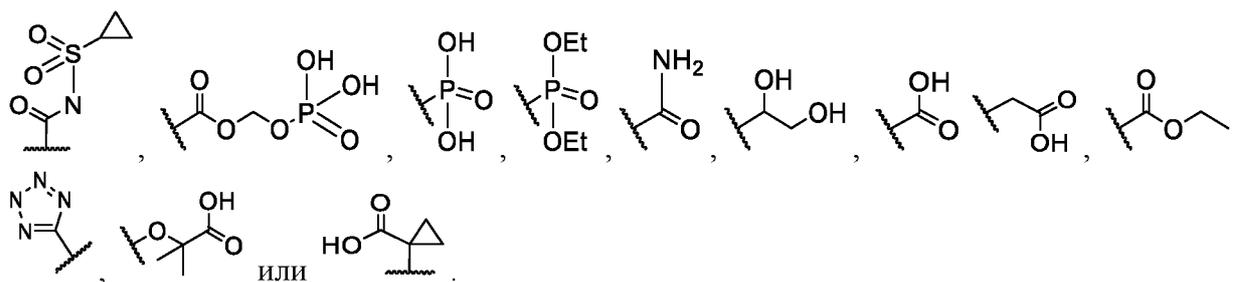
2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли R<sup>3a</sup>

- 5 представляет собой H, C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)C(O)-O-C<sub>1-4</sub> алкил-OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> алкил-C(O)N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил-OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(N(R<sup>9a</sup>))<sub>2</sub>C(O)OR<sup>9b</sup>, -P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -OP(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>) или C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклил, где алкил или гетероциклил необязательно защищены 1–4 галогенами.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-

2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли R<sup>3</sup>

- 20 представляет собой H, -Br,



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1), (I-A-2), (Ia), (Ib), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил или C<sub>3-10</sub> циклоалкил.

5 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли, каждый из  $R^4$  независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, галоген, оксо, -CN или -OR<sup>4a</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из  $R^4$  независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, галоген, оксо, OH или -CN. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли две группы  $R^4$ , присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием C<sub>3-10</sub> циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из  $R^4$  независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, галоген, оксо, -CN или -OR<sup>4a</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из  $R^4$  независимо представляет собой F, оксо или -CN.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, F, Cl, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой O, N, или S, или -CN.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или (I) или его фармацевтически приемлемой соли  $R^{6a}$  представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил или гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^{6a}$  представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил или 3–12-членный гетероциклил, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой O, N или S.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  независимо

представляет собой H, F, Cl, C<sub>1-3</sub> алкил или -CN. В некоторых вариантах осуществления каждый из R<sup>6b</sup> и R<sup>6c</sup> независимо представляет собой H, F, Cl или -CN.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или (I) или его фармацевтически приемлемой соли R<sup>6c</sup> объединяется с одной группой R<sup>4</sup> и атомами, к которым они присоединены, с образованием C<sub>3-10</sub> циклоалкила или 3–12-членного гетероциклила, имеющего от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S, причем каждый из циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен 1–4 R<sup>4c</sup>.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из R<sup>8</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -O(C<sub>1-9</sub> алкил), -O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(C<sub>6-10</sub> арил), -O(гетероарил), -NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NH(гетероарил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -N(гетероарил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероциклил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>6-10</sub> арил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероарил), -C(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероарил)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub>

алкил), -NHC(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)NH(C<sub>3-15</sub>циклоалкил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -NHC(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHS(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(гетероциклил), -S(C<sub>6-10</sub> арил), -S(гетероарил), -S(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероарил), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкил) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления каждый из R<sup>8</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -ОН, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -O(C<sub>1-9</sub> алкил), -O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(C<sub>6-10</sub> арил), -O(гетероарил), -NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NH(гетероарил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -N(гетероарил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероциклил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>6-10</sub> арил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероарил), -C(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)O(C<sub>6-10</sub> арил) или -C(O)O(гетероарил). В некоторых вариантах осуществления каждый из R<sup>8</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -ОН, -CN, -NO<sub>2</sub> или -NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления каждый из R<sup>8</sup> независимо представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, оксо, -ОН, -CN или -NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) и/или (I-A-2), или его фармацевтически приемлемой соли каждый из R<sup>8</sup> независимо представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галогеналкил, галоген, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, оксо, -ОН, -CN или -NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления каждый из R<sup>8</sup> независимо представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галогеналкил, галоген, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, оксо или -CN. В соединении формулы (I), (I-A-1)

и/или (I-A-2), или его фармацевтически приемлемой соли R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, галоген или -O(C<sub>1-9</sub> алкил). В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из Z<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub>

5 галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -O(C<sub>1-9</sub> алкил), -O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(C<sub>6-10</sub> арил), -O(гетероарил), -NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH(C<sub>6-10</sub> арил), -

10 NH(гетероарил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -N(гетероарил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероциклил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>6-10</sub> арил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероарил), -C(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил),

15 -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -

20 C(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероарил)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)(гетероарил), -

25 NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHC(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHC(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHC(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -NHC(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -

30 NHC(O)NH(гетероарил), -NHS(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(гетероциклил), -S(C<sub>6-10</sub> арил), -S(гетероарил), -S(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил),

35 -S(O)(гетероциклил), -S(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub>

галогеналкил),  $-S(O)_2(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(O)_2(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(O)_2(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S(O)_2$ (гетероциклил),  $-S(O)_2(C_{6-10}$  арил),  $-S(O)_2$ (гетероарил),  $-S(O)(NH)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)_2NH(C_{1-9}$  алкил) или  $-S(O)_2N(C_{1-9}$  алкил)<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или ее

5 фармацевтически приемлемой соли каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо, -ОН, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -O( $C_{1-9}$  алкил), -O( $C_{1-8}$  галогеналкил), -O( $C_{2-6}$  алкенил), -O( $C_{2-6}$  алкинил), -O( $C_{3-15}$  циклоалкил), -O(гетероциклил), -O( $C_{6-10}$  арил), -O(гетероарил), -NH( $C_{1-9}$  алкил), -NH( $C_{1-8}$  галогеналкил),

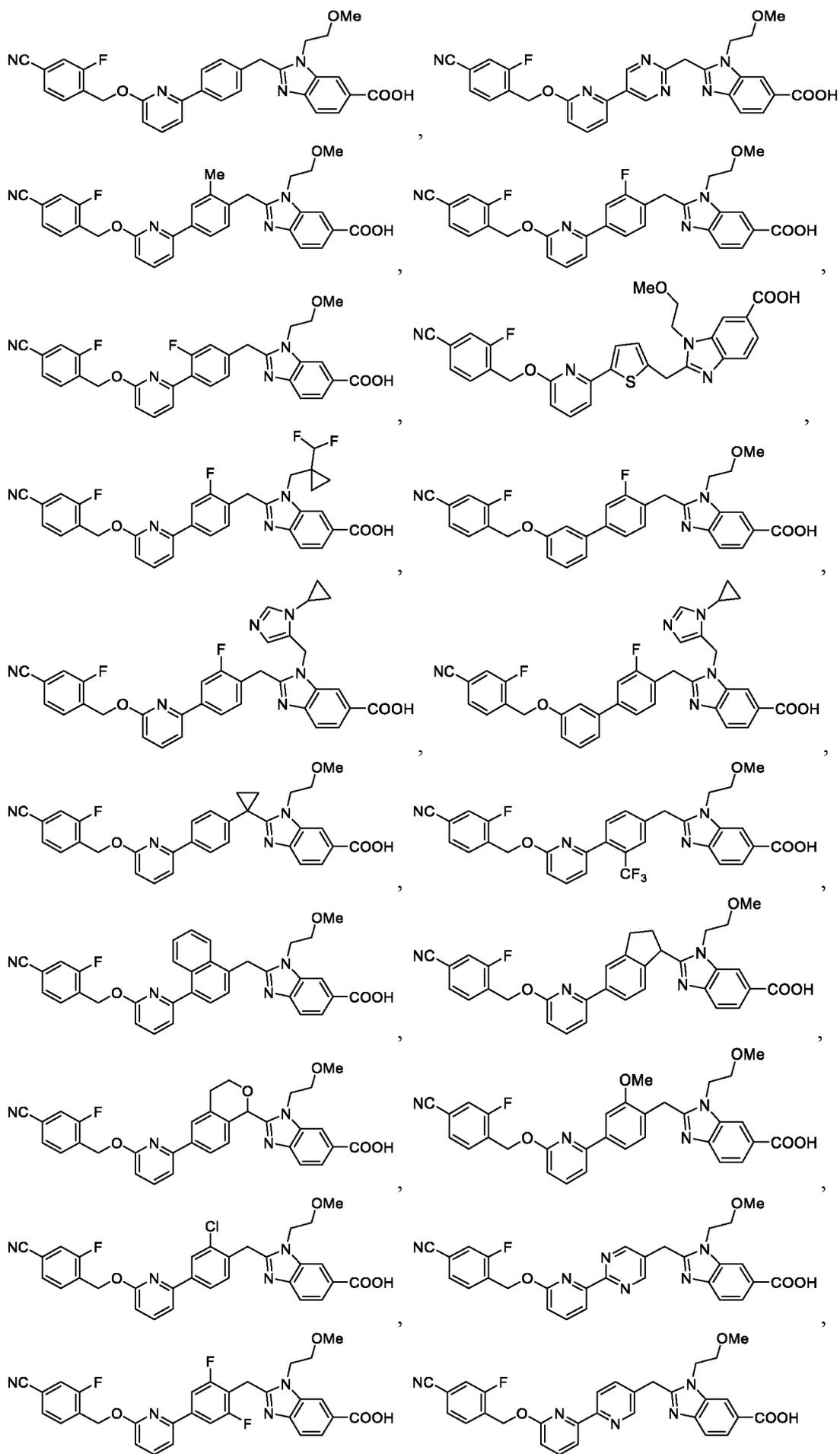
10 -NH( $C_{2-6}$  алкенил), -NH( $C_{2-6}$  алкинил), -NH( $C_{3-15}$  циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH( $C_{6-10}$  арил), -NH(гетероарил), -N( $C_{1-9}$  алкил)<sub>2</sub>, -N( $C_{1-8}$  галогеналкил)<sub>2</sub>, -N( $C_{2-6}$  алкенил)<sub>2</sub>, -N( $C_{2-6}$  алкинил)<sub>2</sub>, -N( $C_{3-15}$  циклоалкил)<sub>2</sub>, -N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -N( $C_{6-10}$  арил)<sub>2</sub>, -N(гетероарил)<sub>2</sub>, -N( $C_{1-9}$  алкил)( $C_{1-8}$  галогеналкил), -N( $C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкенил), -N( $C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкинил), -N( $C_{1-9}$  алкил)( $C_{3-15}$  циклоалкил), -N( $C_{1-9}$  алкил)(гетероциклил), -N( $C_{1-9}$  алкил)( $C_{6-10}$  арил), -N( $C_{1-9}$  алкил)(гетероарил), -C(O)( $C_{1-9}$  алкил), -C(O)( $C_{1-8}$  галогеналкил), -C(O)( $C_{2-6}$  алкенил), -C(O)( $C_{2-6}$  алкинил), -C(O)( $C_{3-15}$  циклоалкил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)( $C_{6-10}$  арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)O( $C_{1-9}$  алкил), -C(O)O( $C_{1-8}$  галогеналкил), -C(O)O( $C_{2-6}$  алкенил), -C(O)O( $C_{2-6}$  алкинил), -C(O)O( $C_{3-15}$  циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)O( $C_{6-10}$  арил) или -C(O)O(гетероарил). В некоторых вариантах

20 соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо, -ОН, -CN, -NO<sub>2</sub> или -NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или ее фармацевтически приемлемой соли каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-3}$

25 алкил,  $C_{1-3}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-7}$  циклоалкил, оксо, -ОН, -CN или -NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  галогеналкил, галоген,  $C_{3-7}$

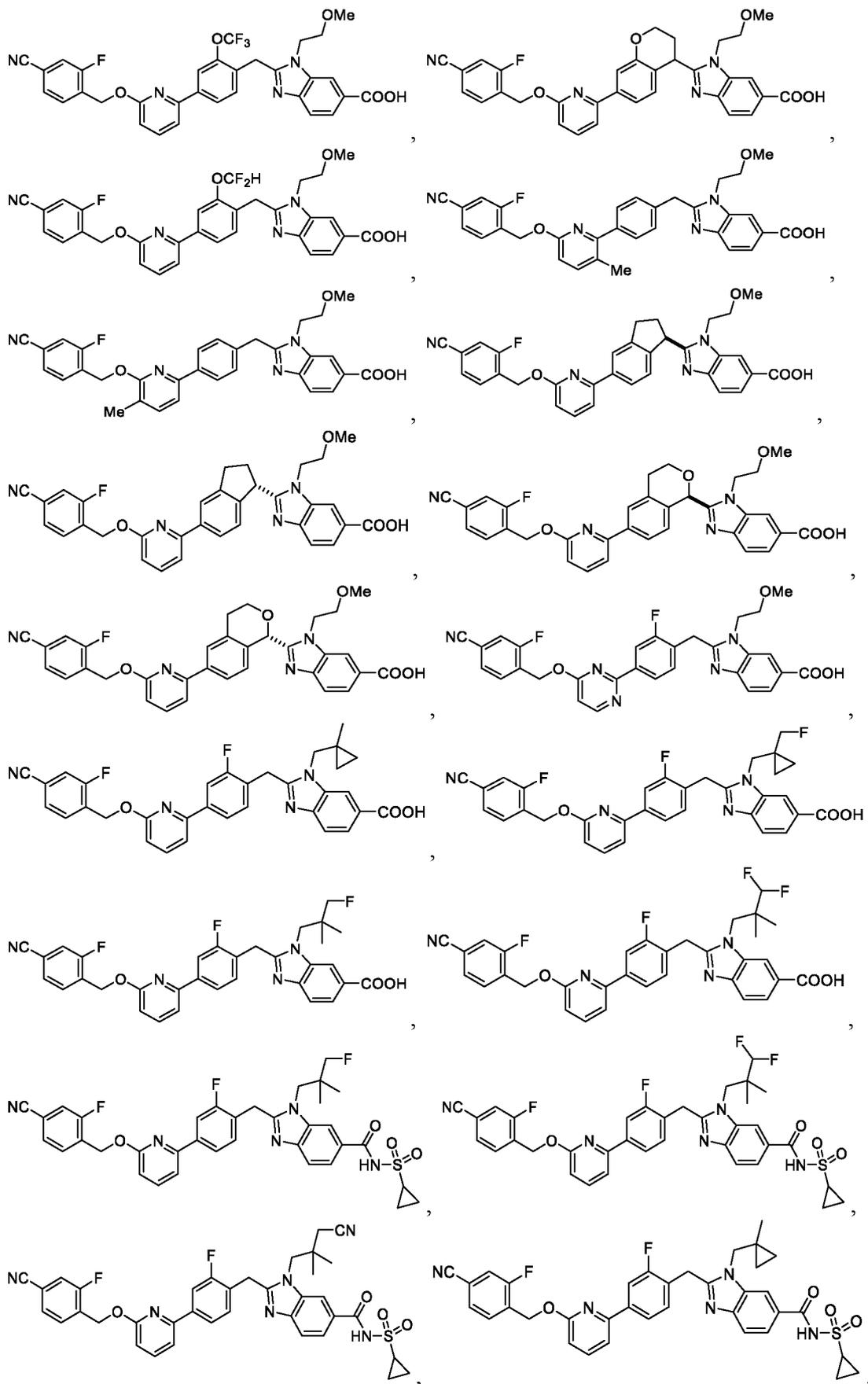
30 циклоалкил, оксо, -ОН, -CN или -NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-A-1), (I-A-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  галогеналкил, галоген,  $C_{3-7}$  циклоалкил, оксо или -CN.

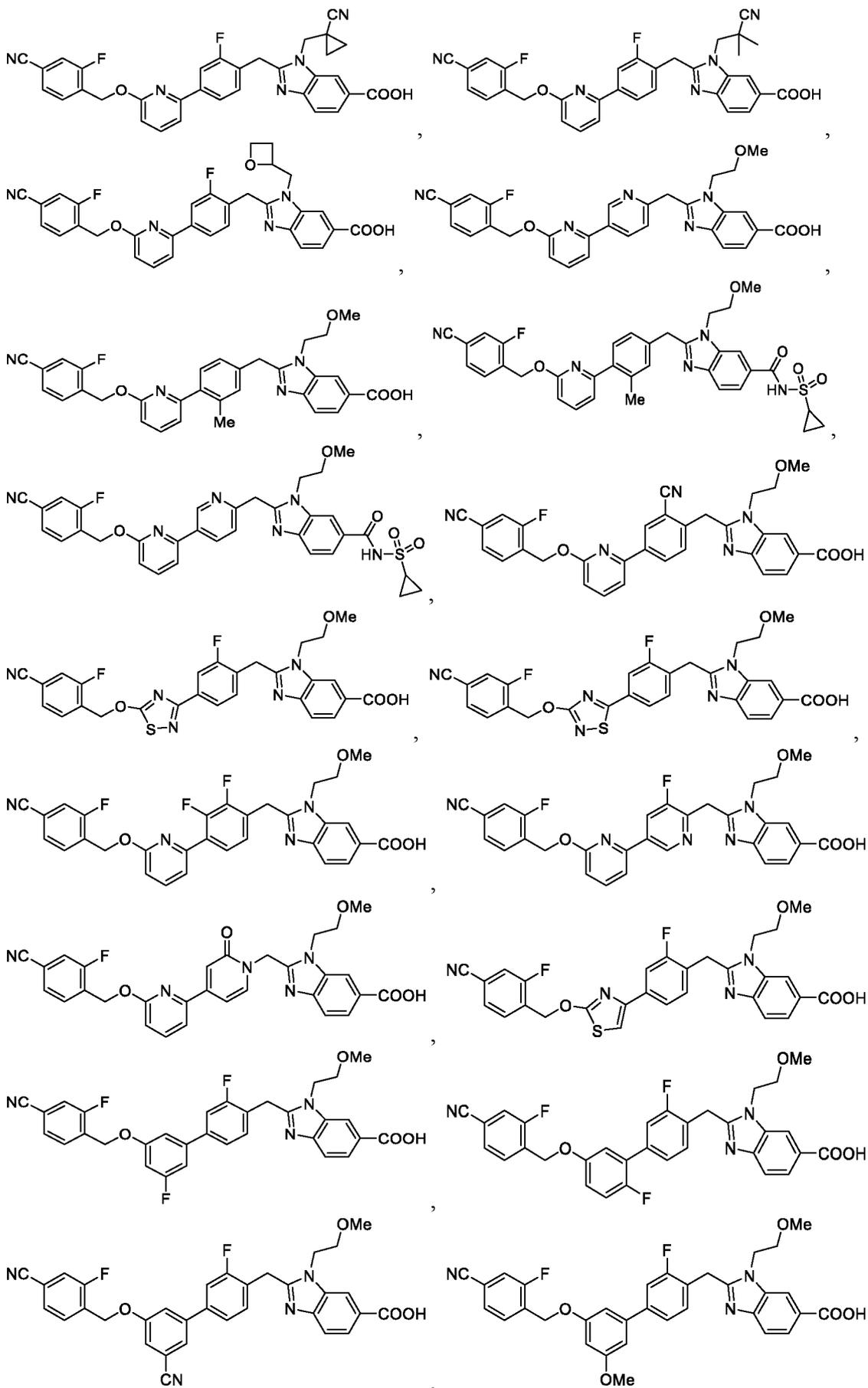
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1), (I-A-2), (Ia), (Ib), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу:



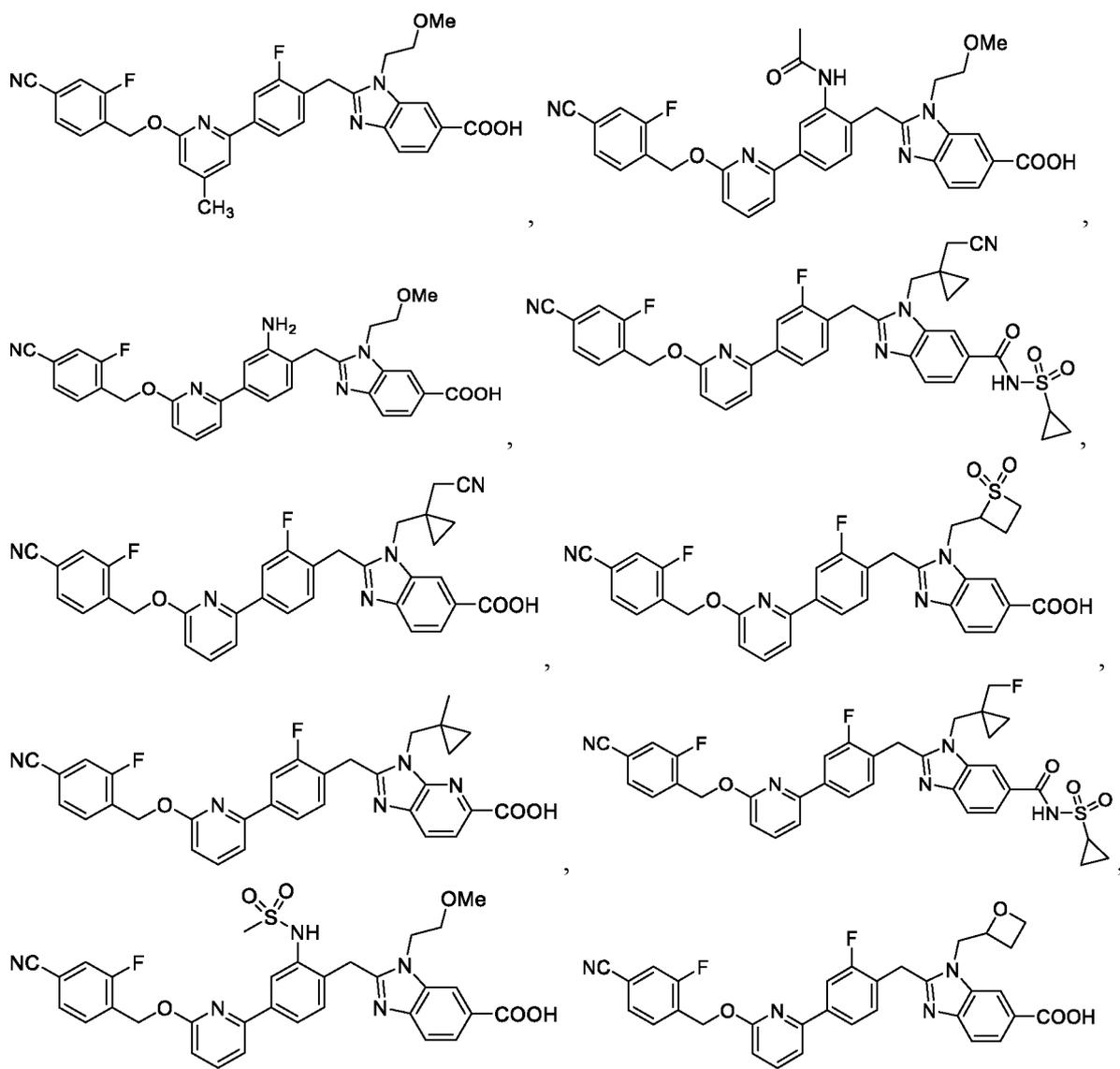
5

10



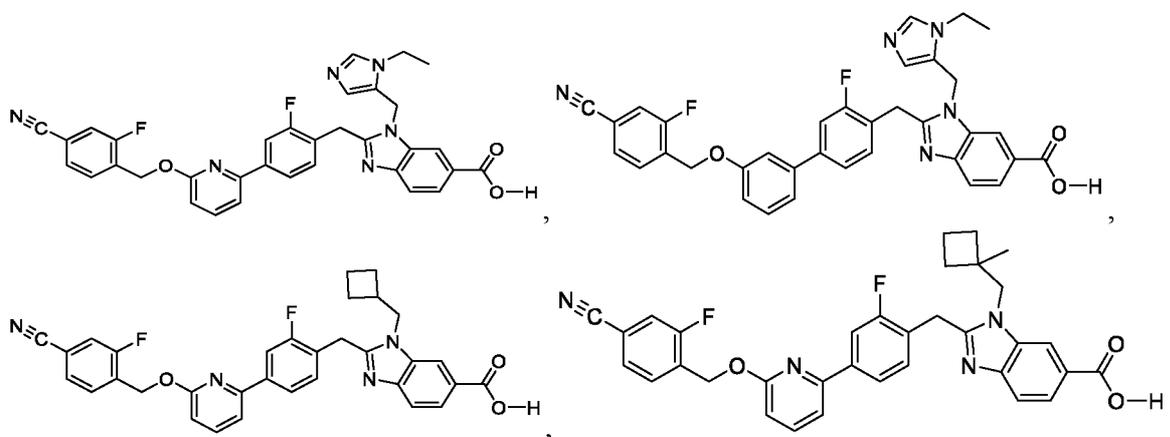


5

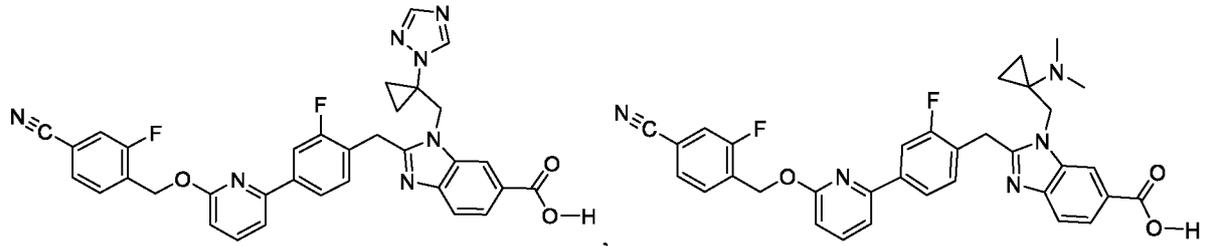
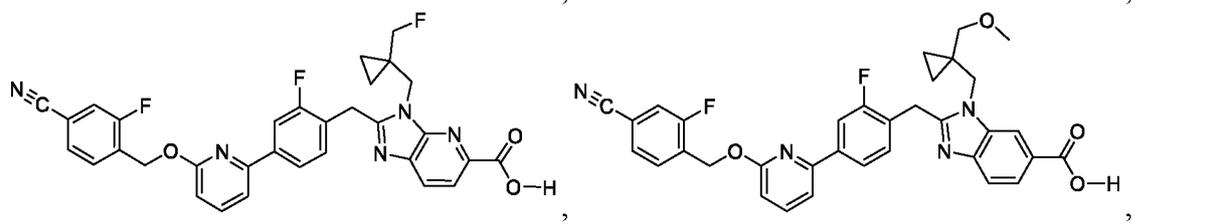
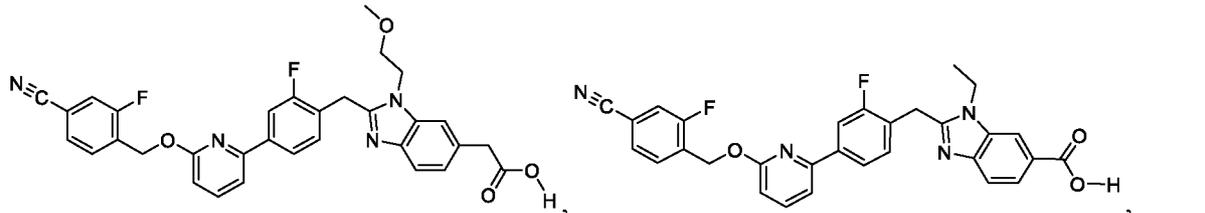
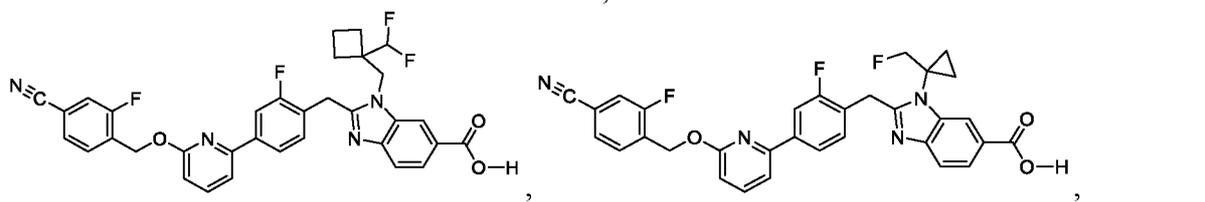
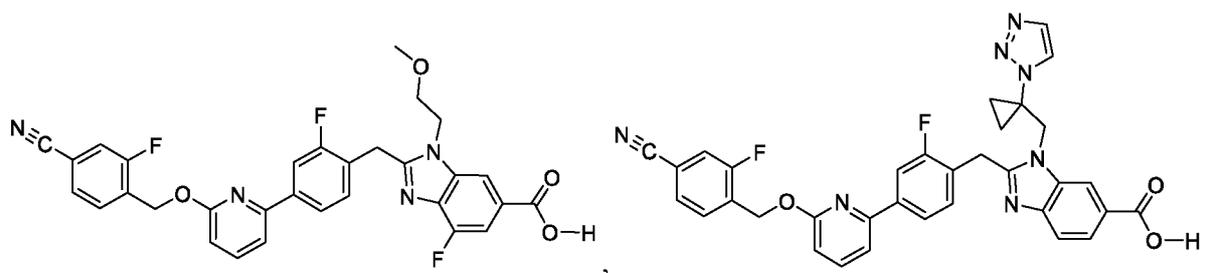


5

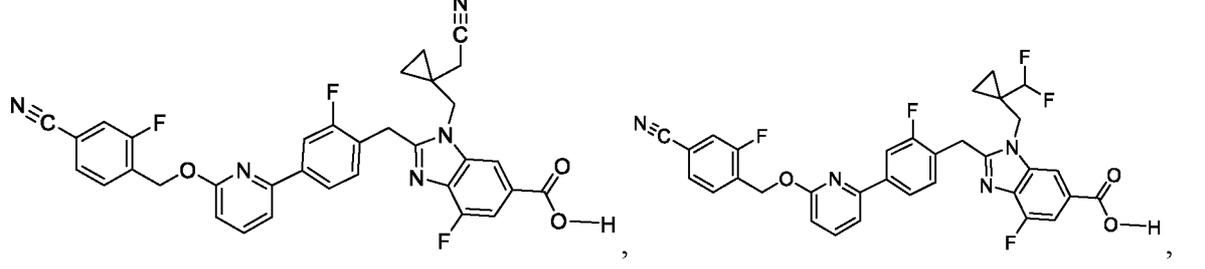
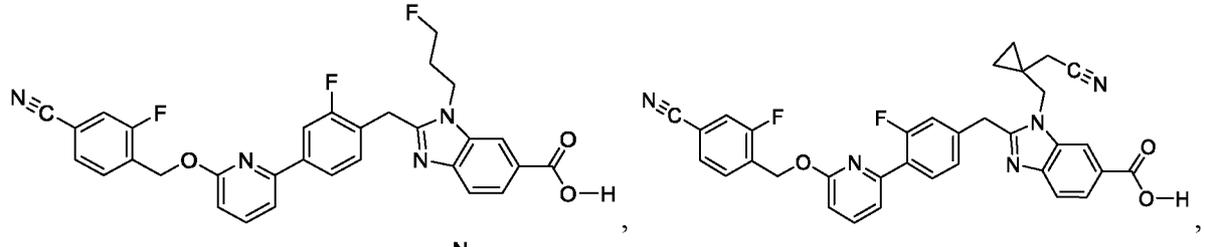
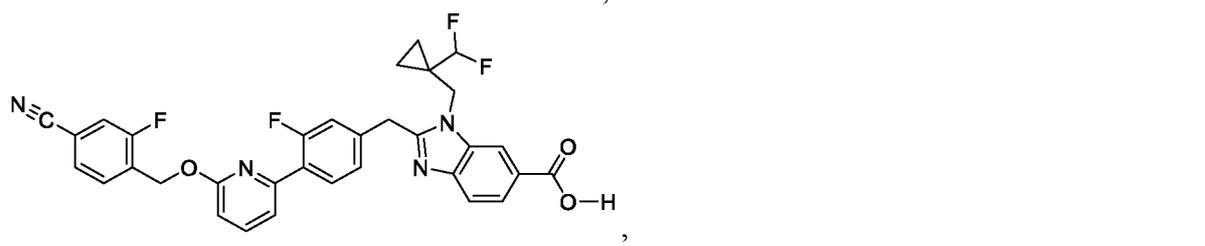
В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению имеет структуру:

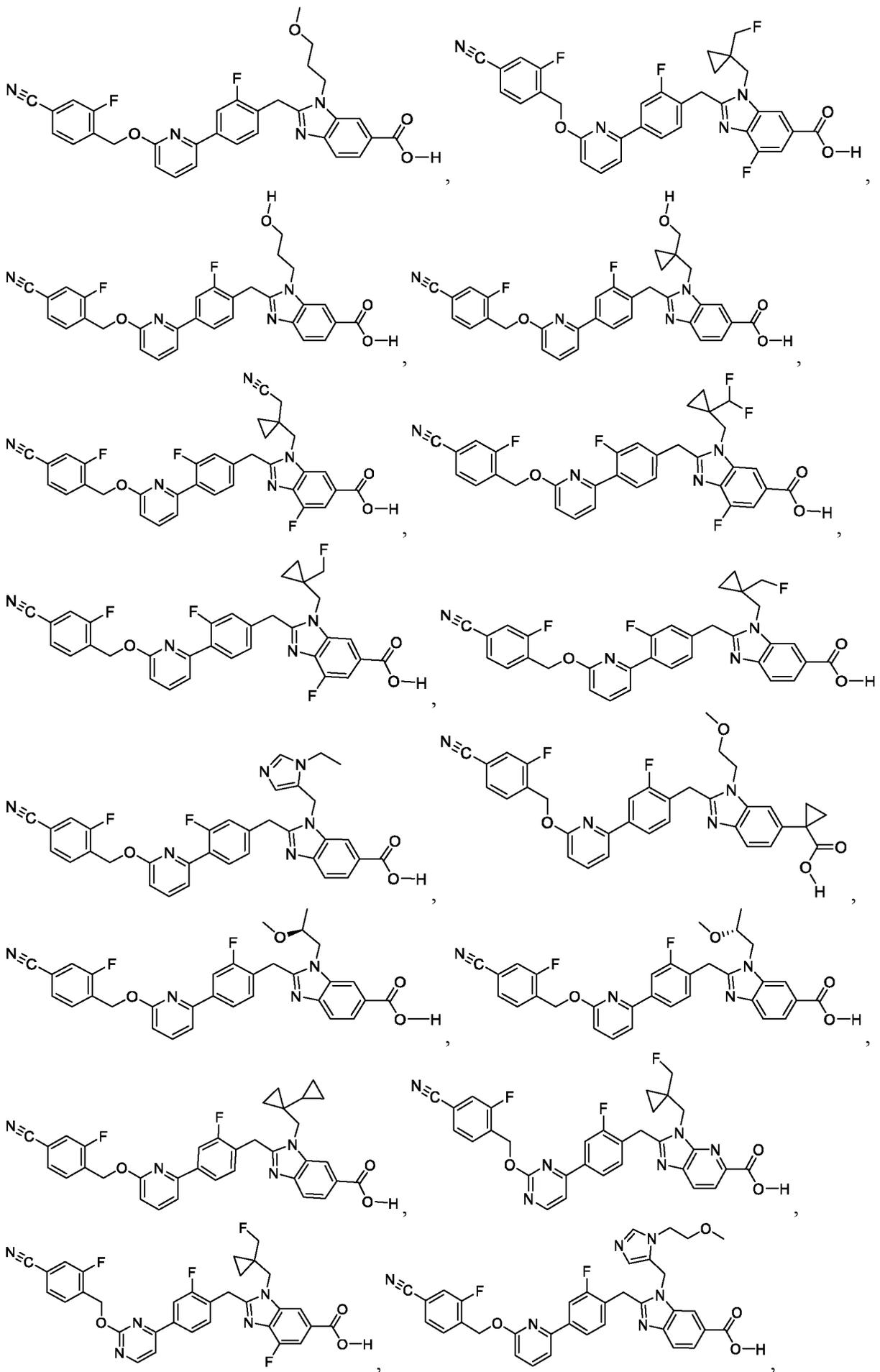


10

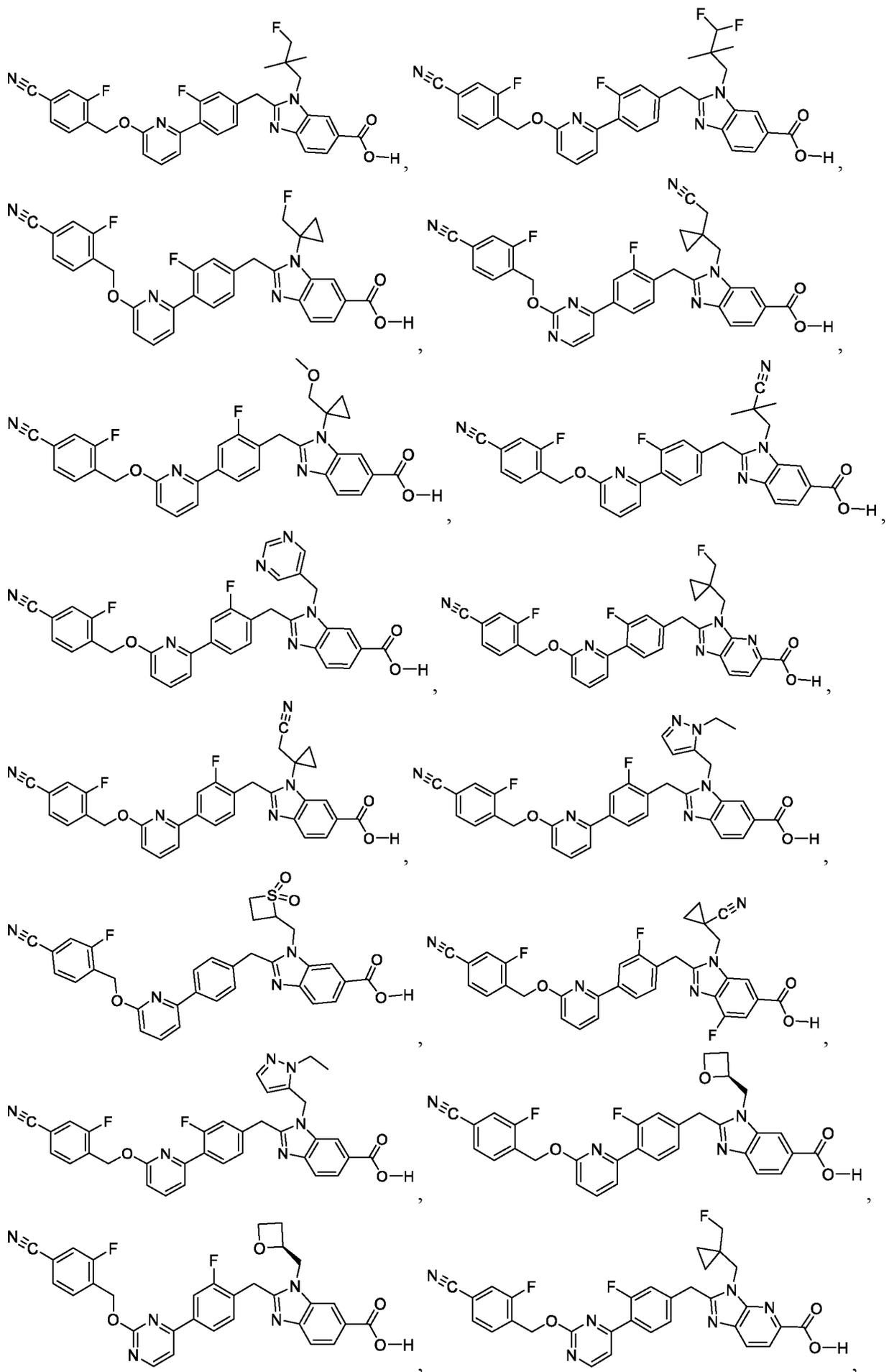


5

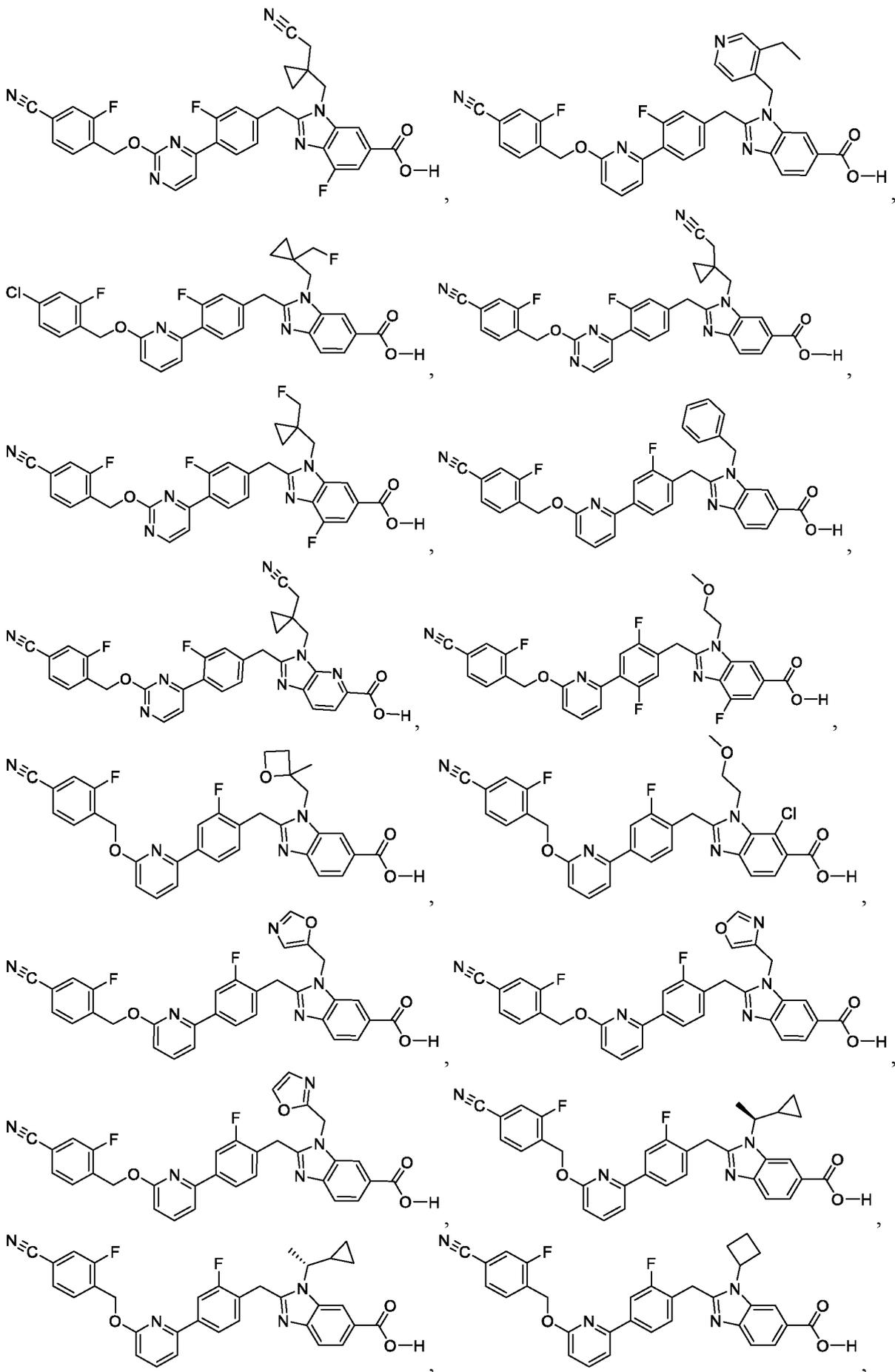


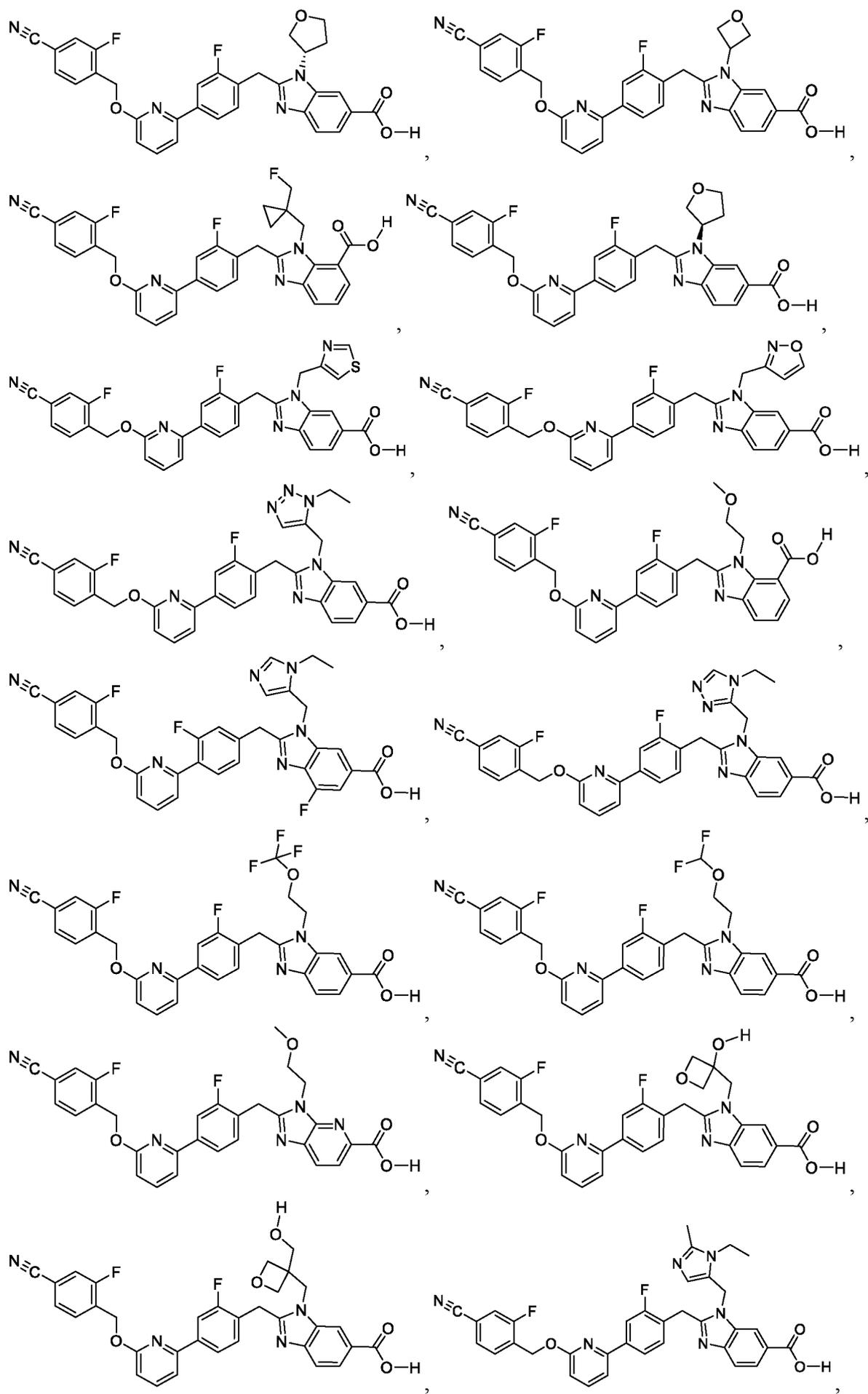


5

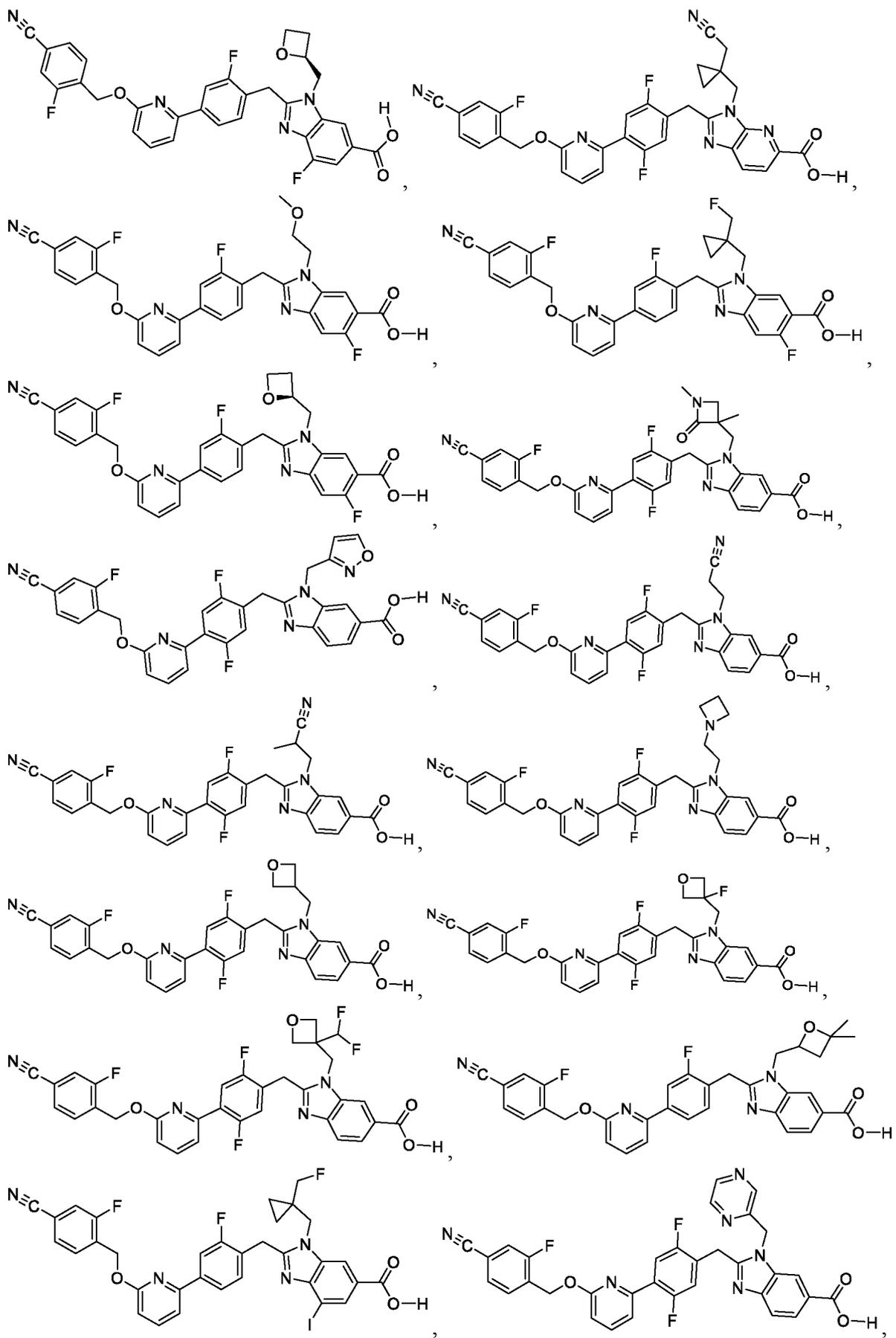


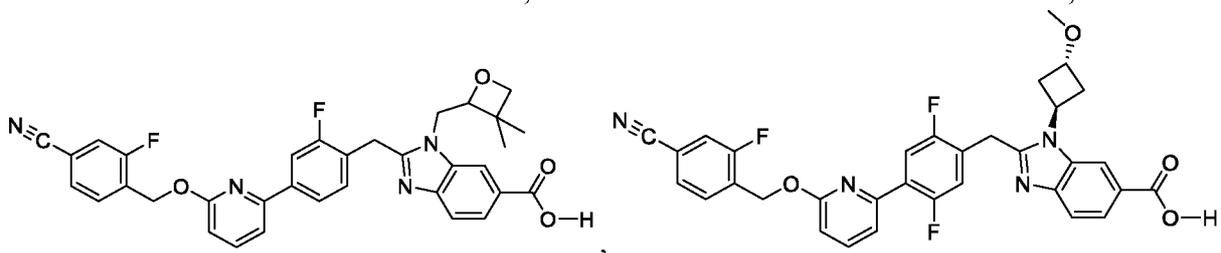
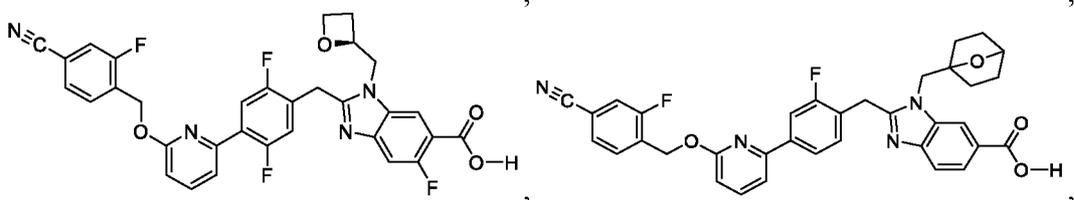
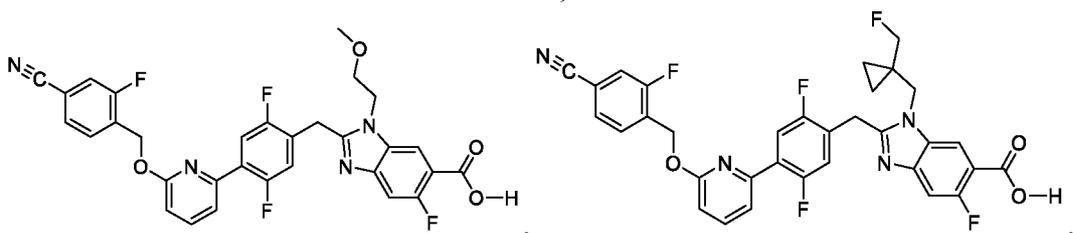
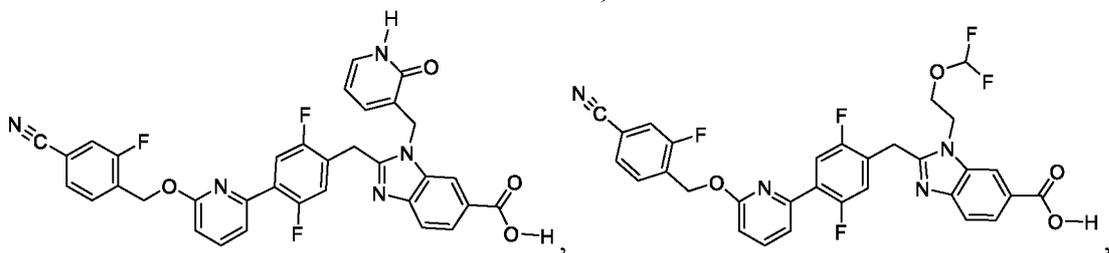
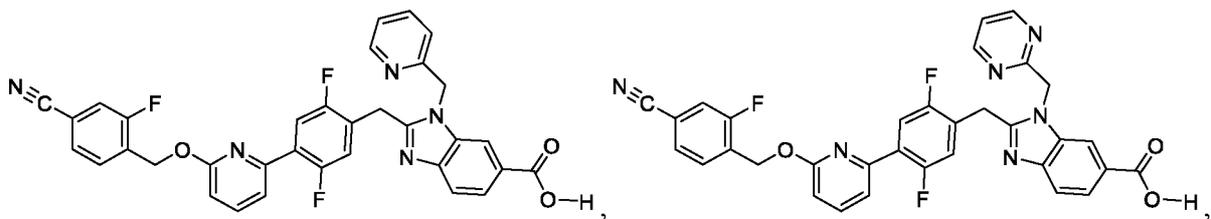
5



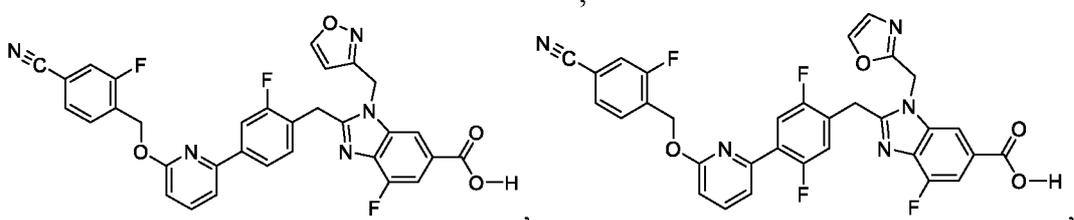
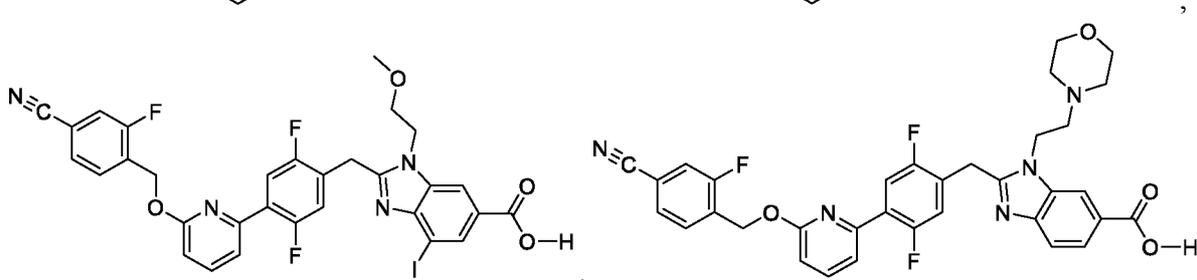
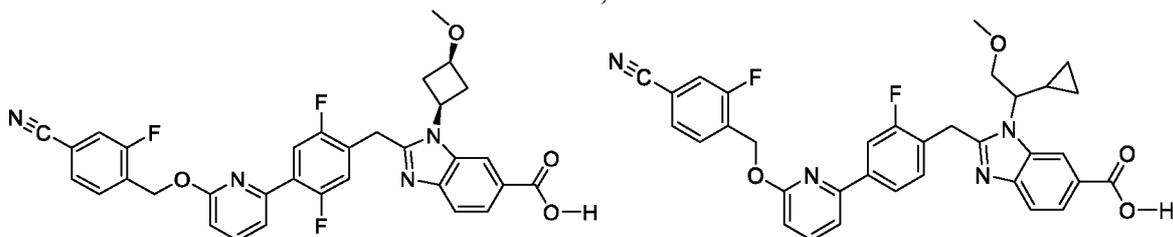


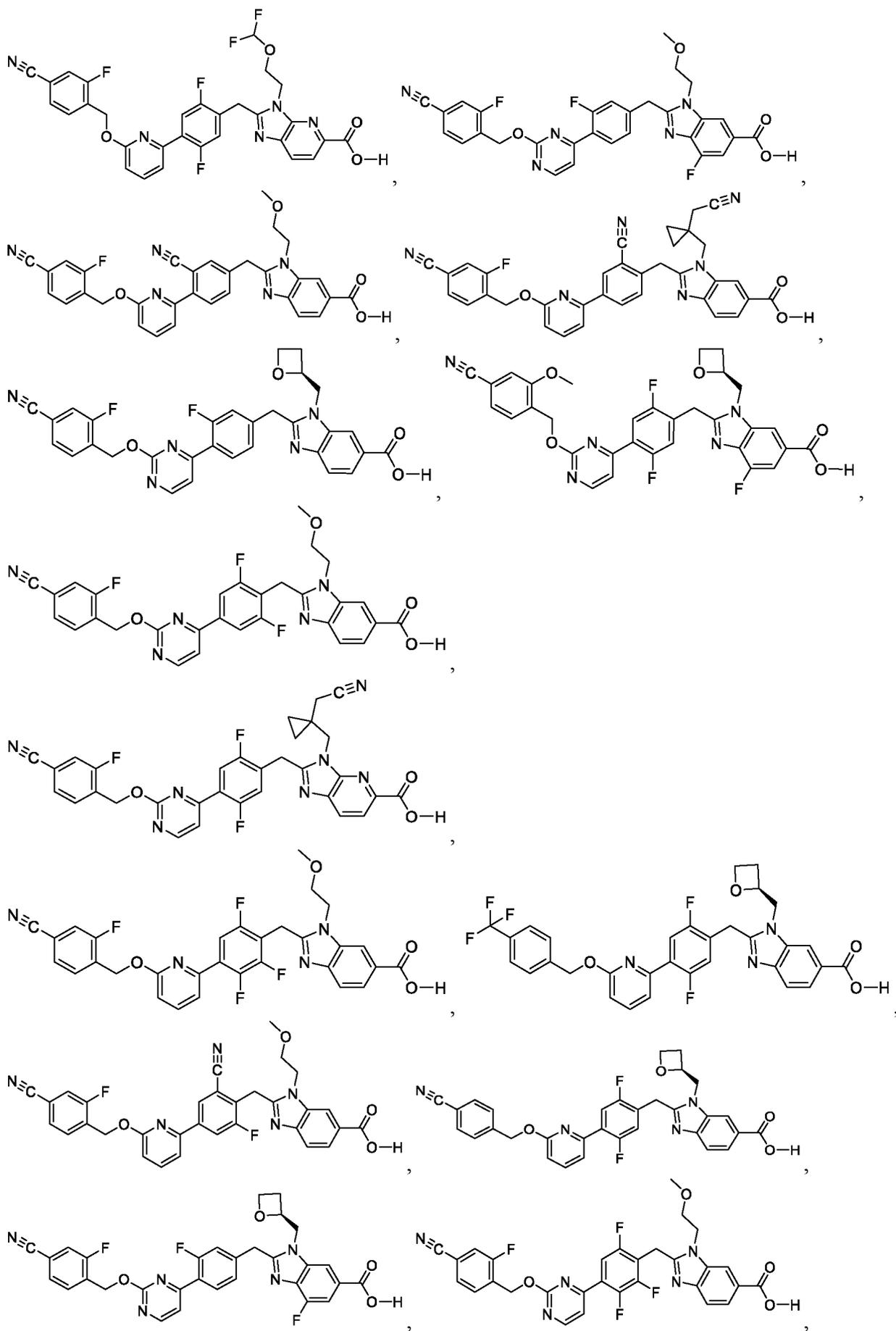
5



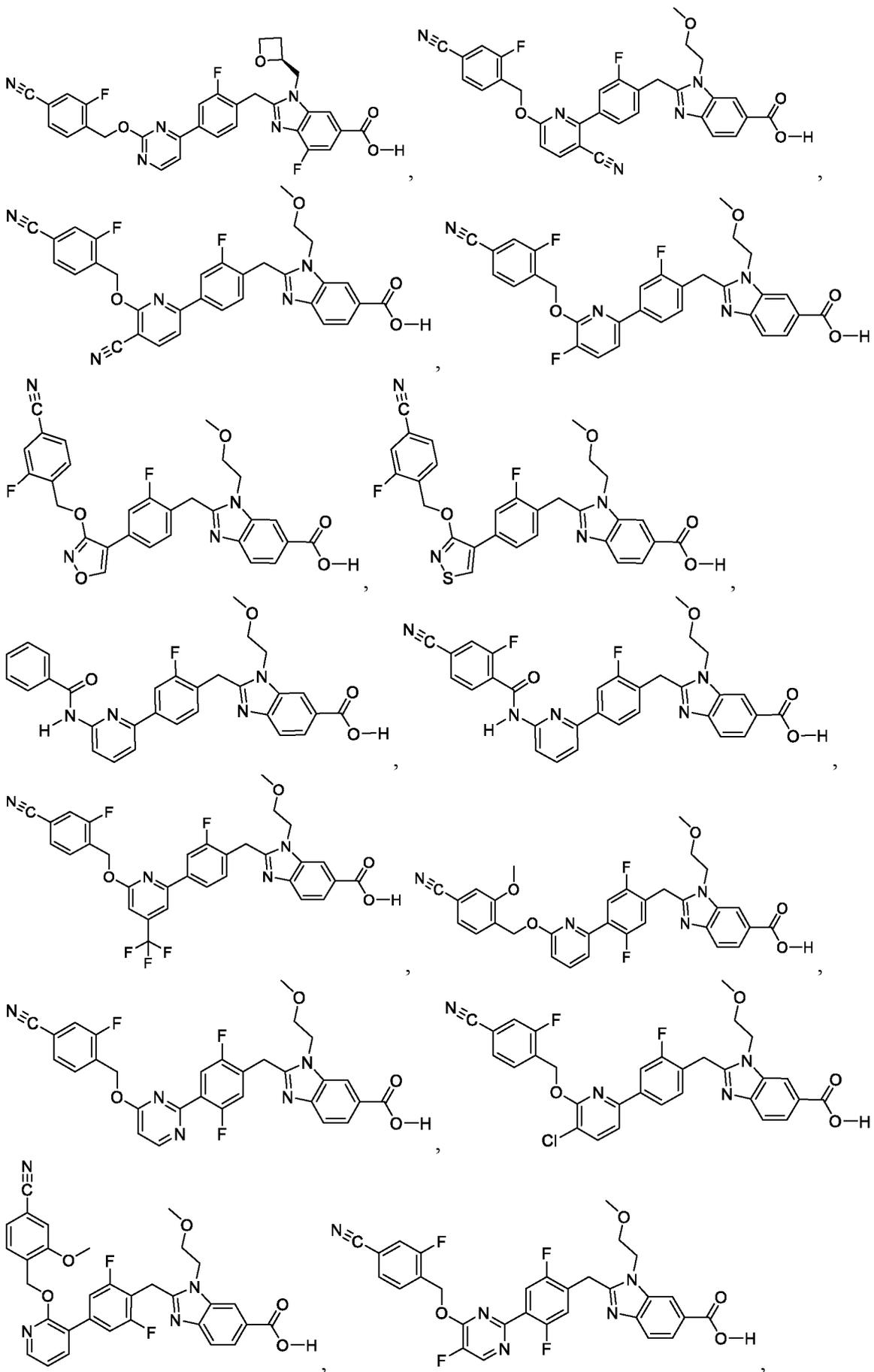


5

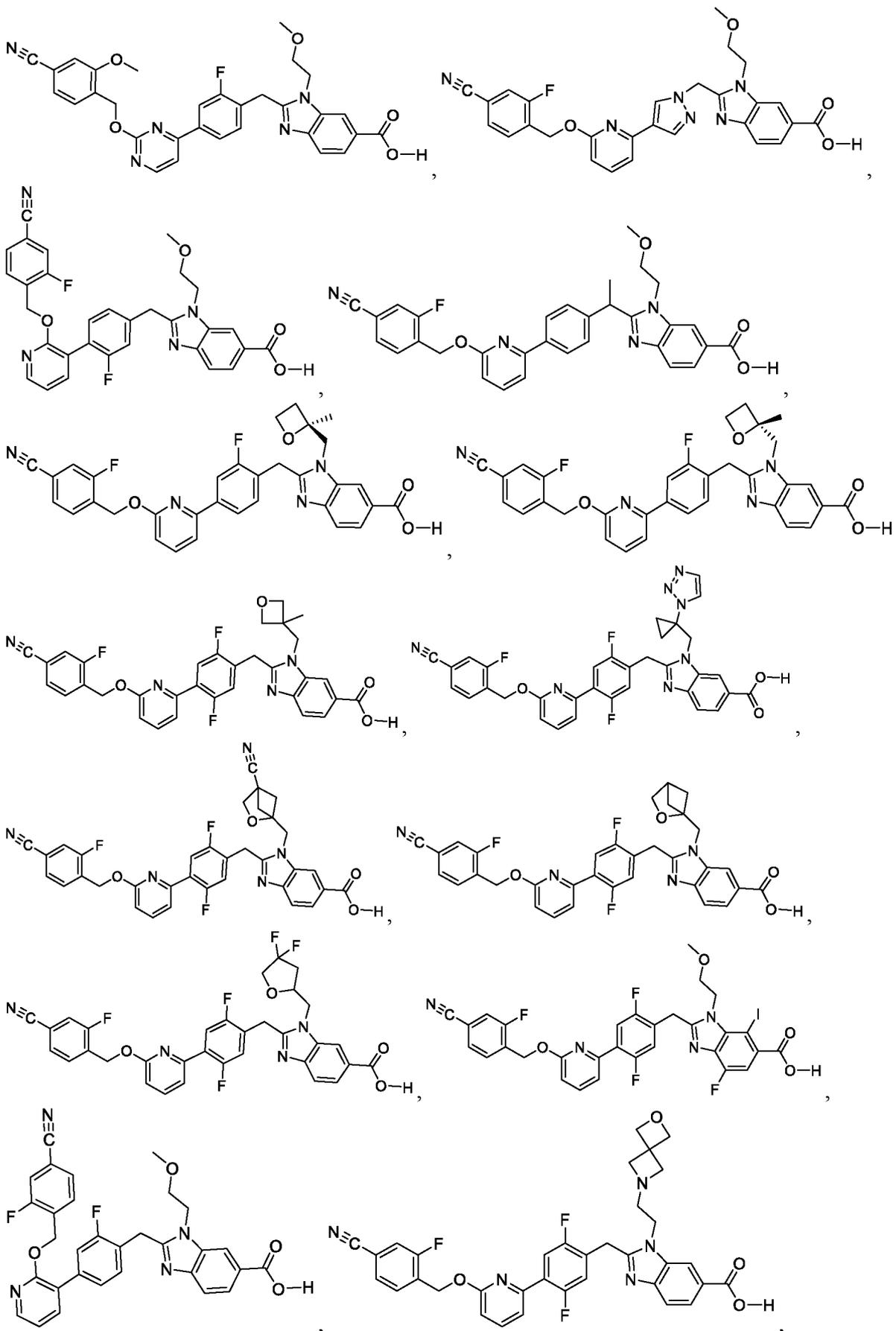


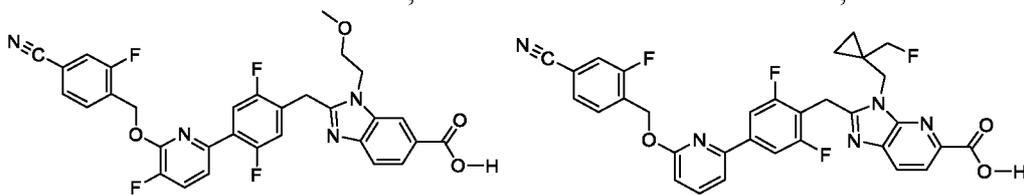
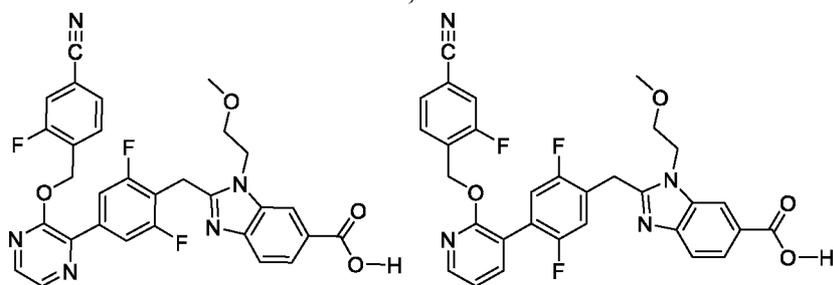
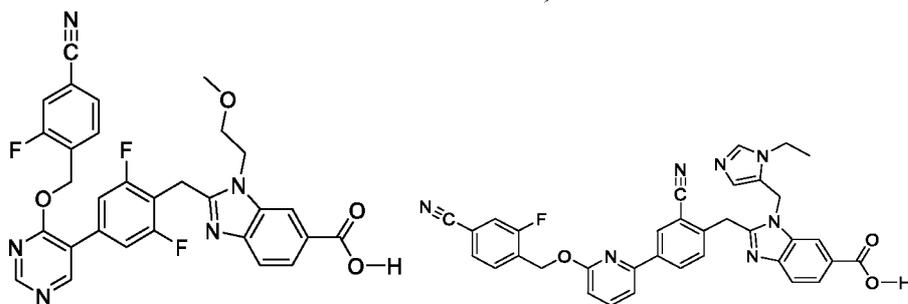
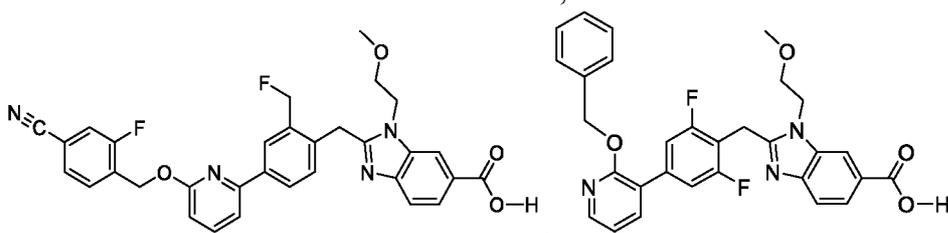
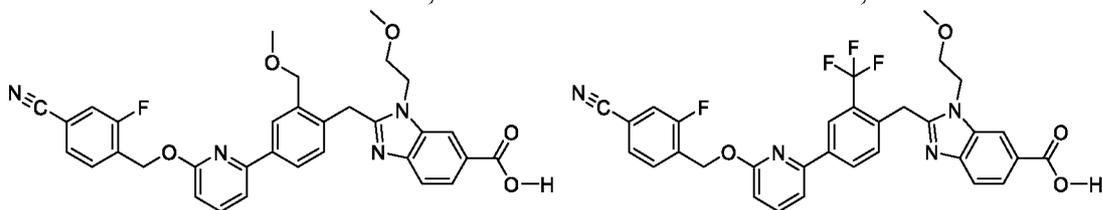
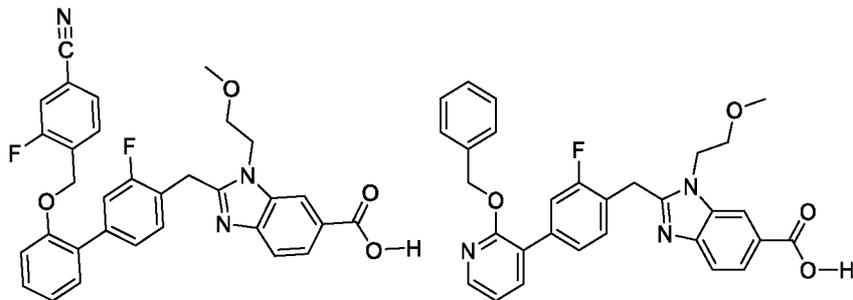
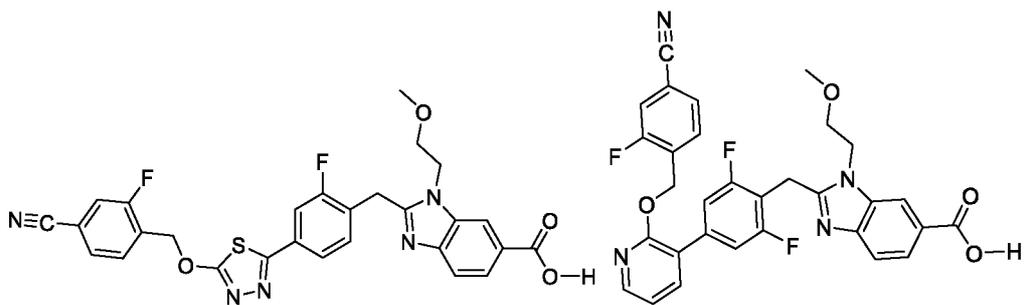


5

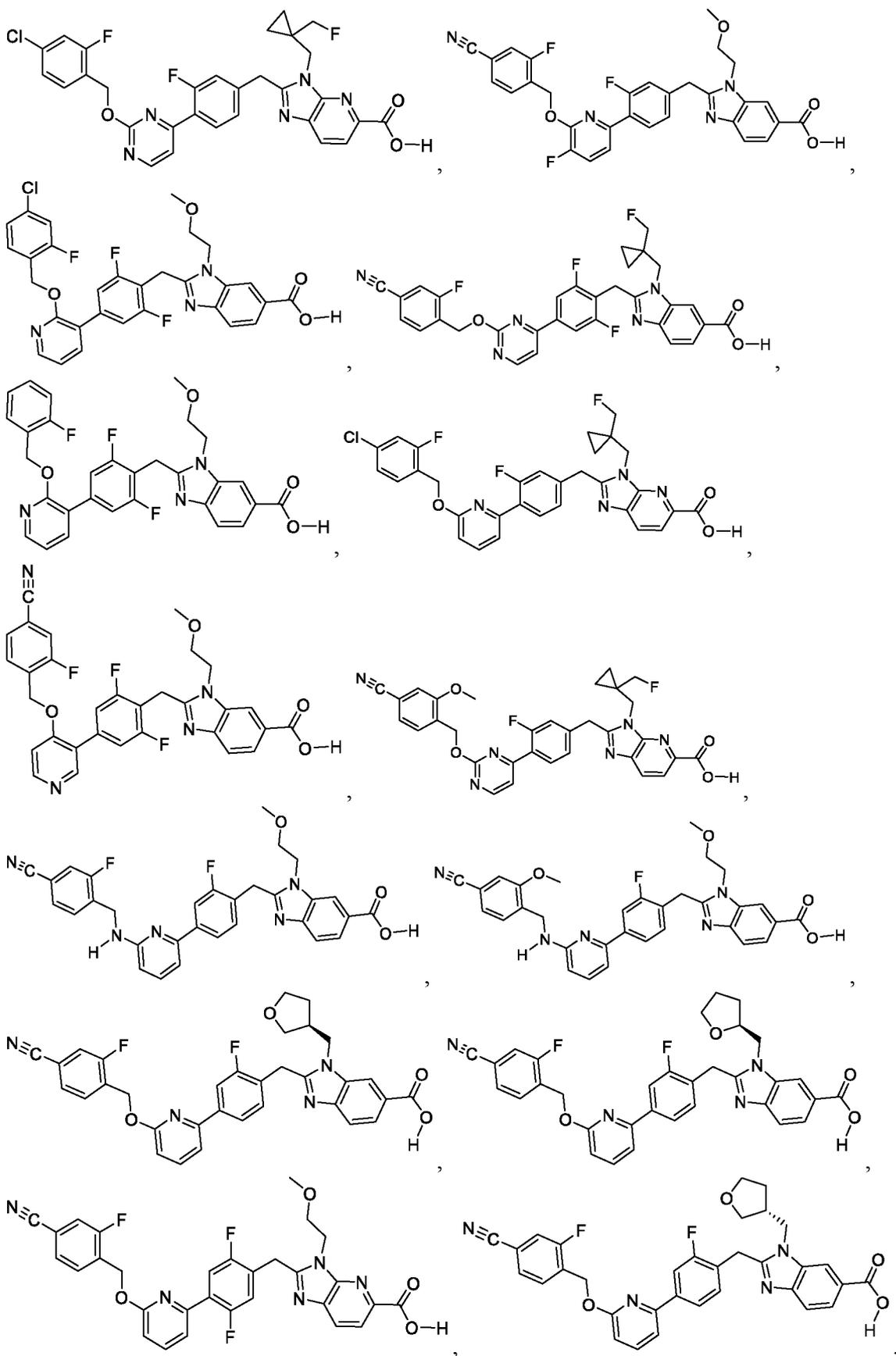


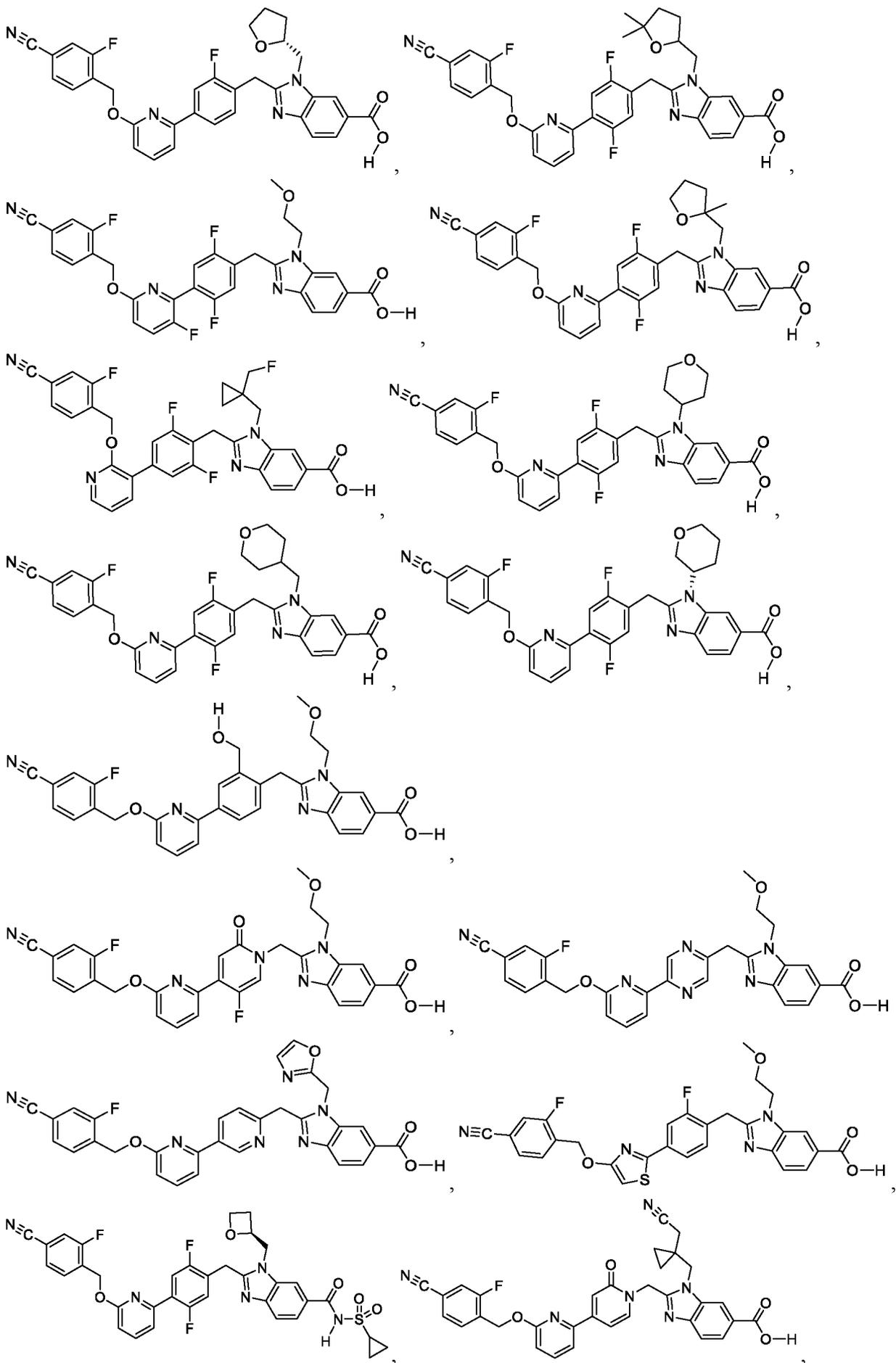
5

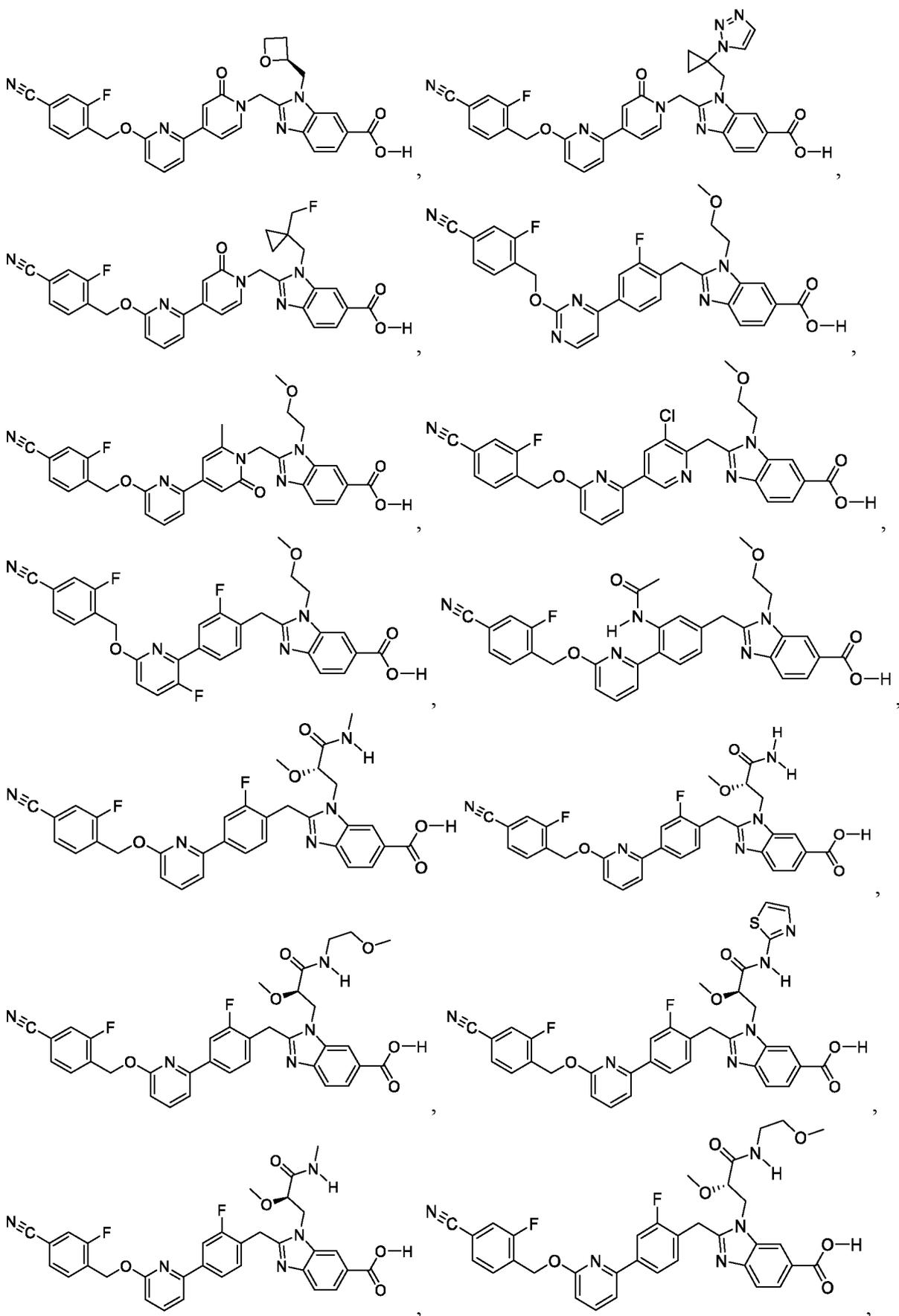


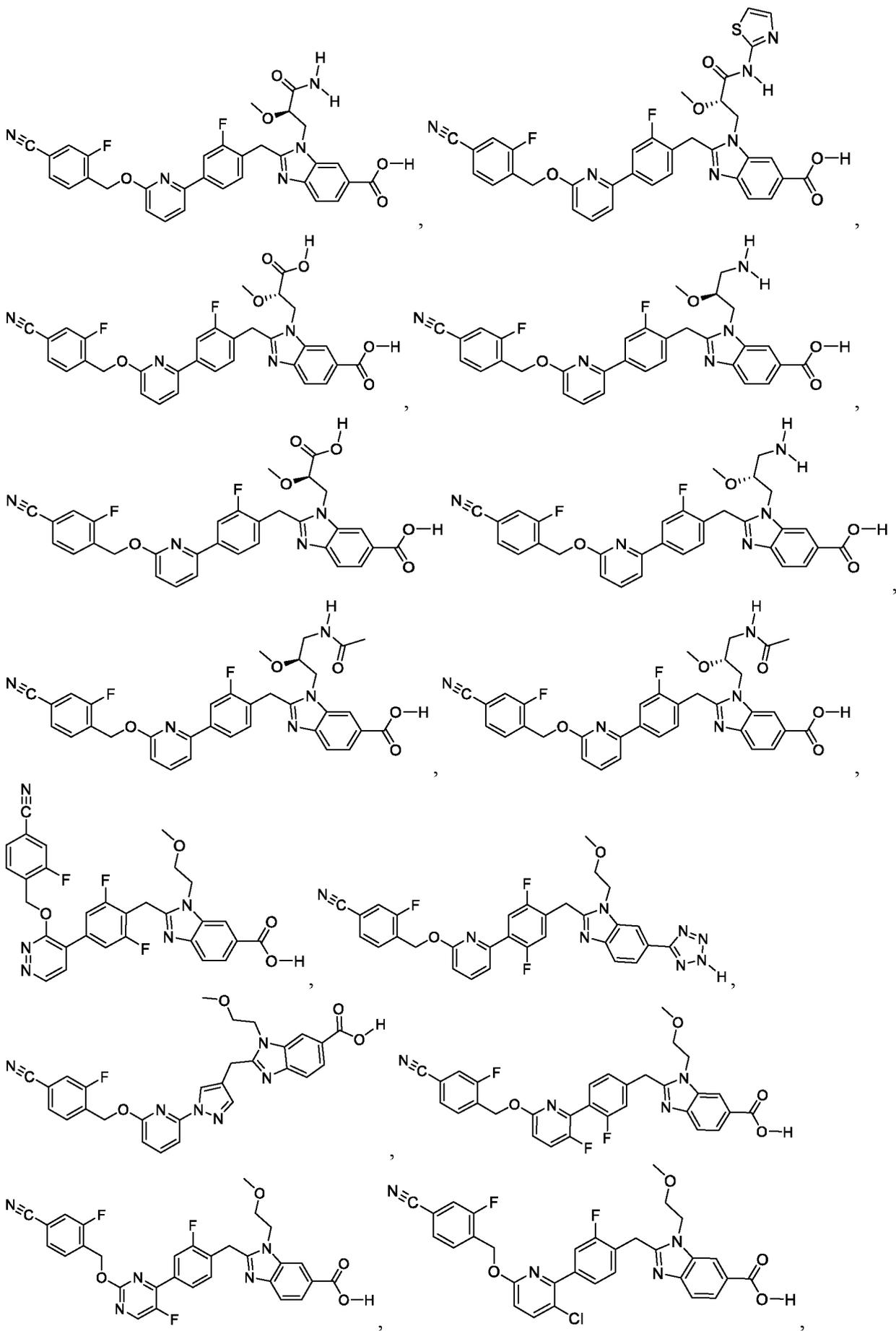


5

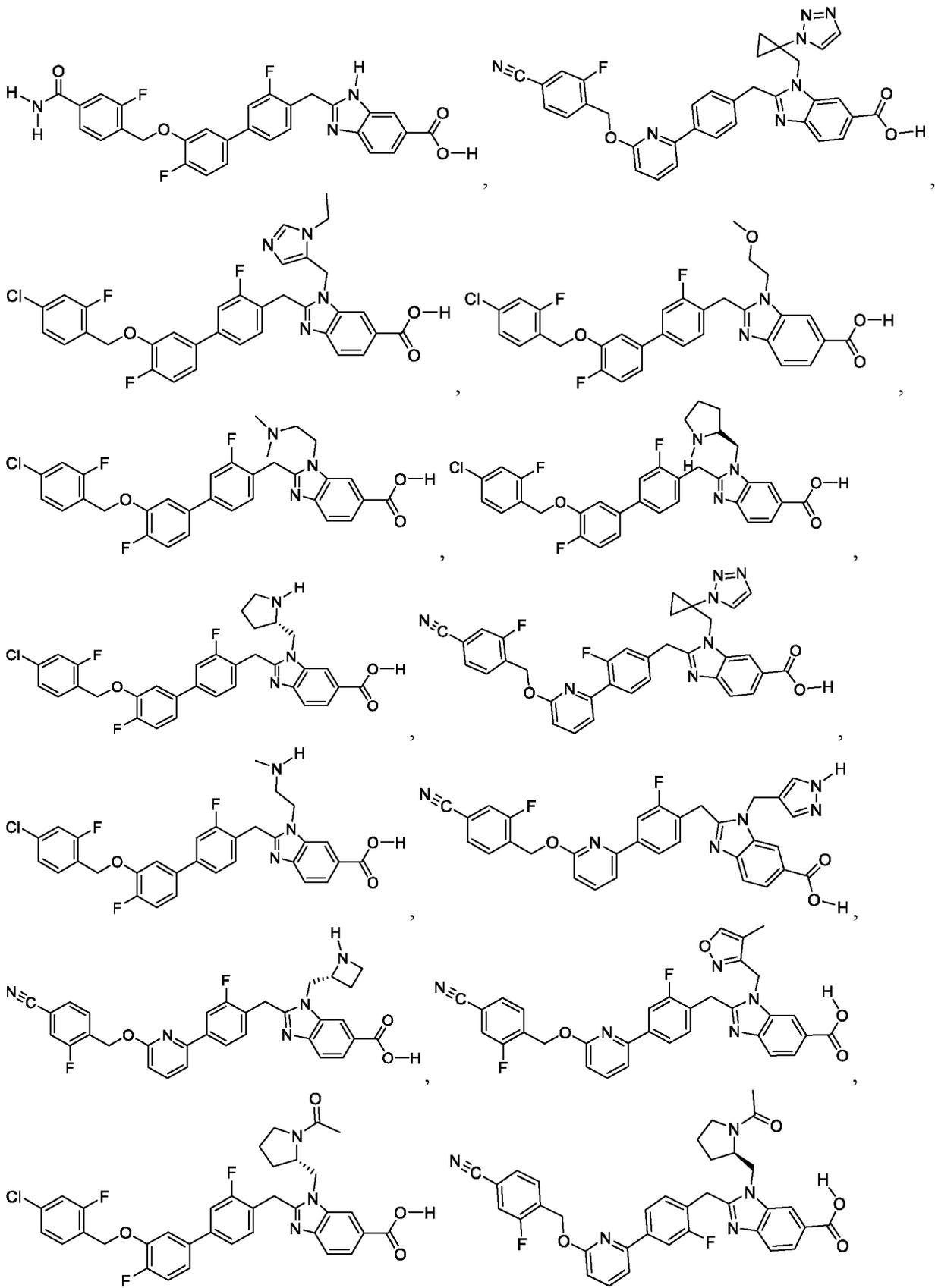




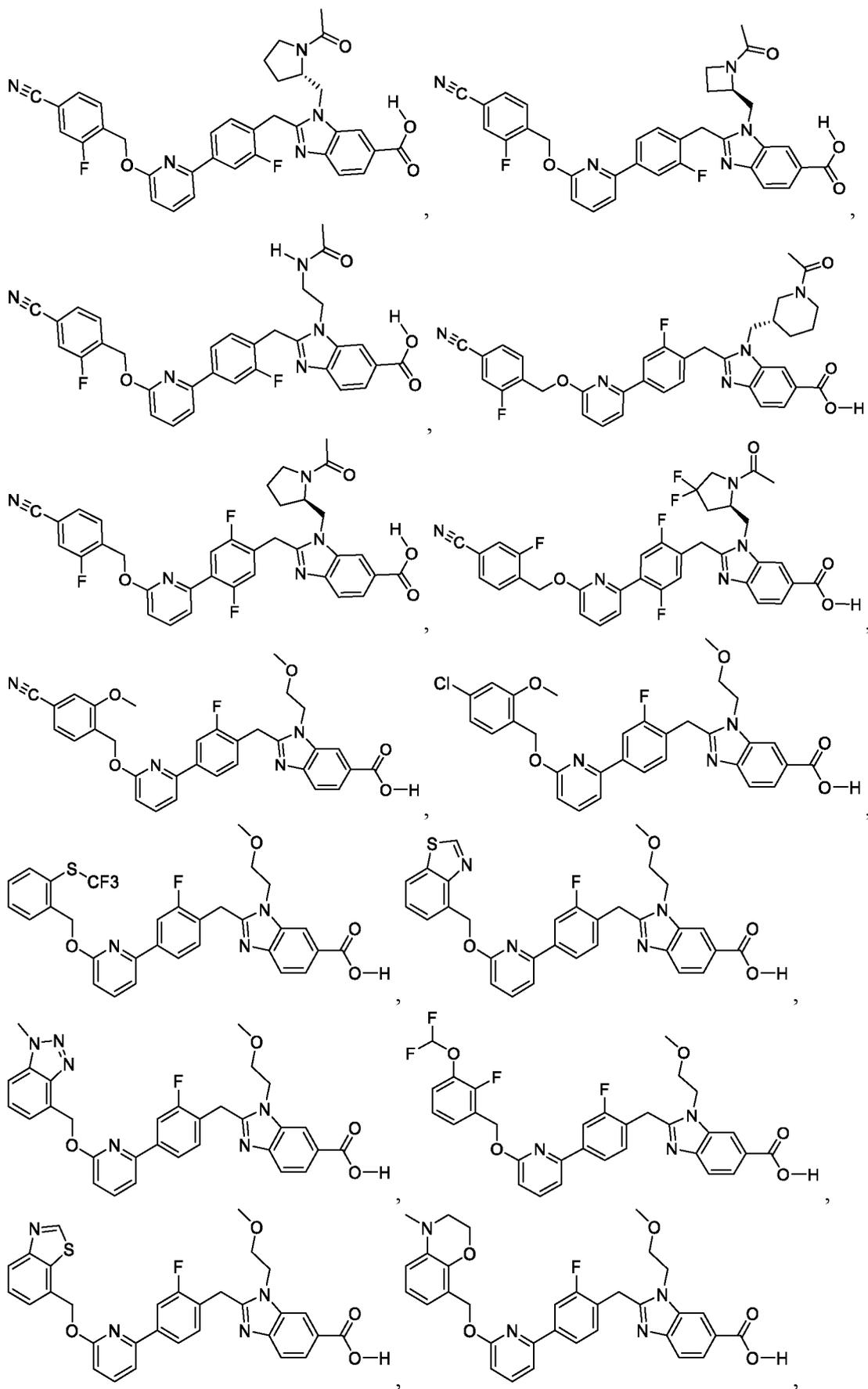




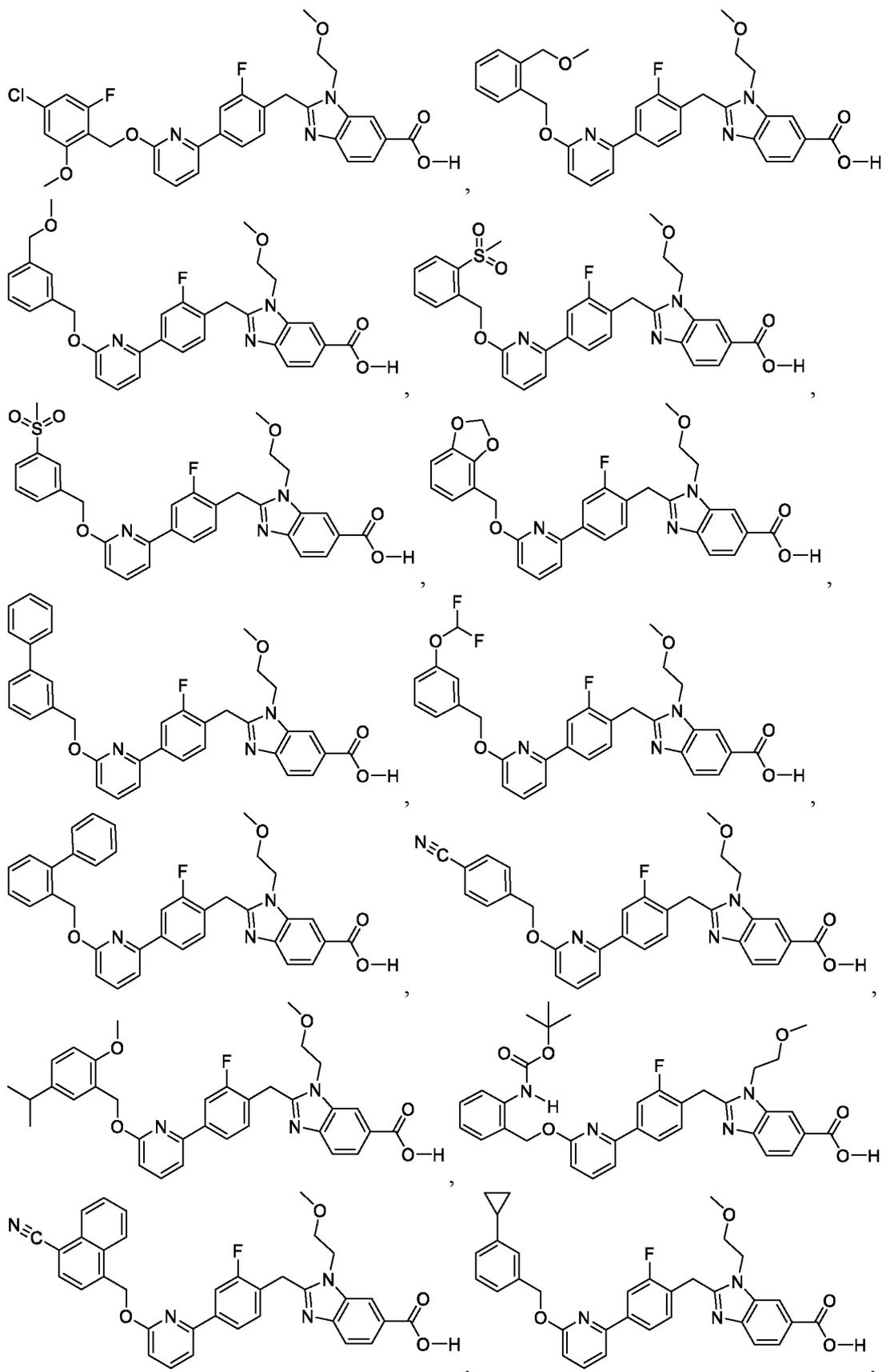
5



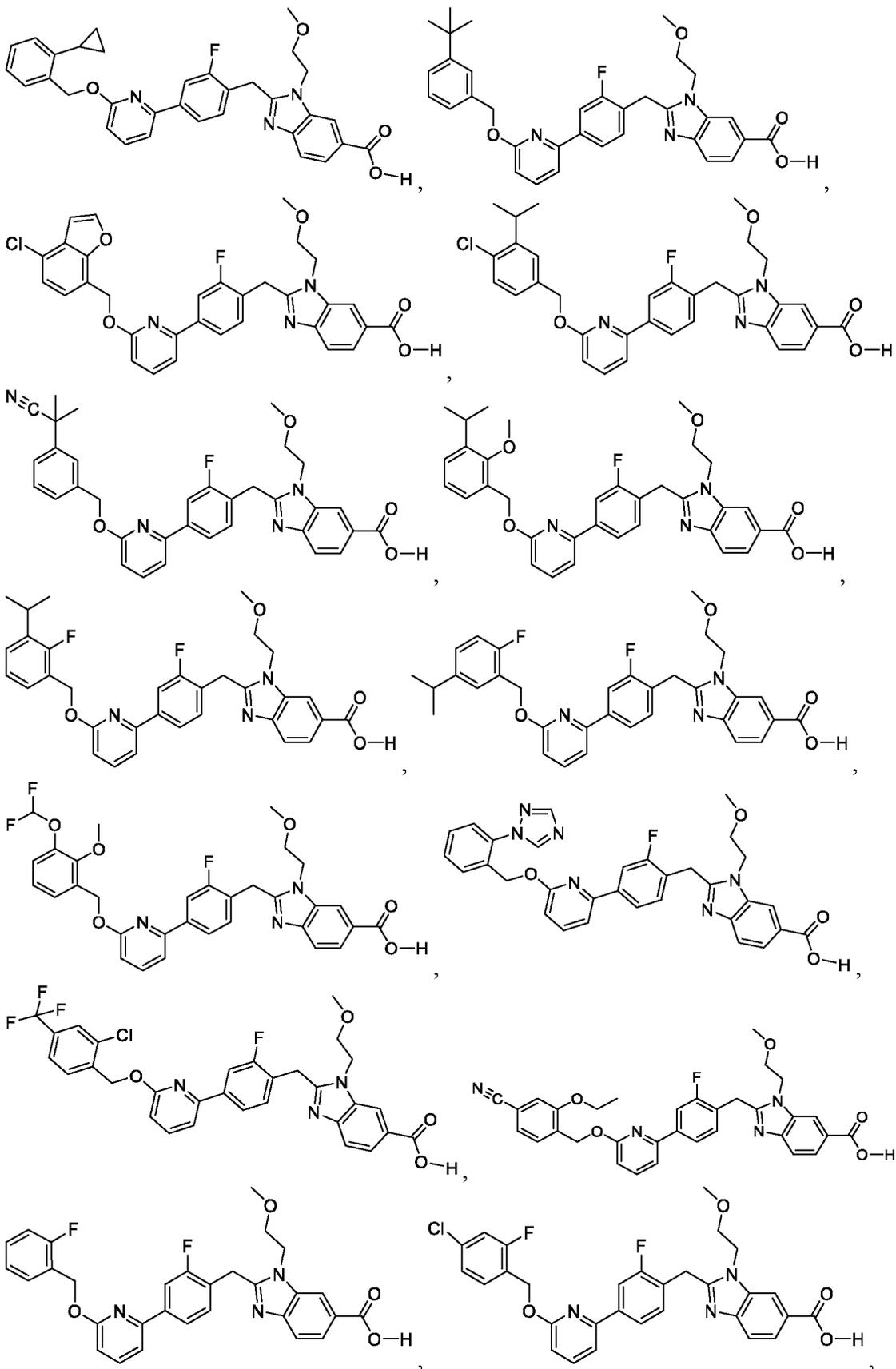
5

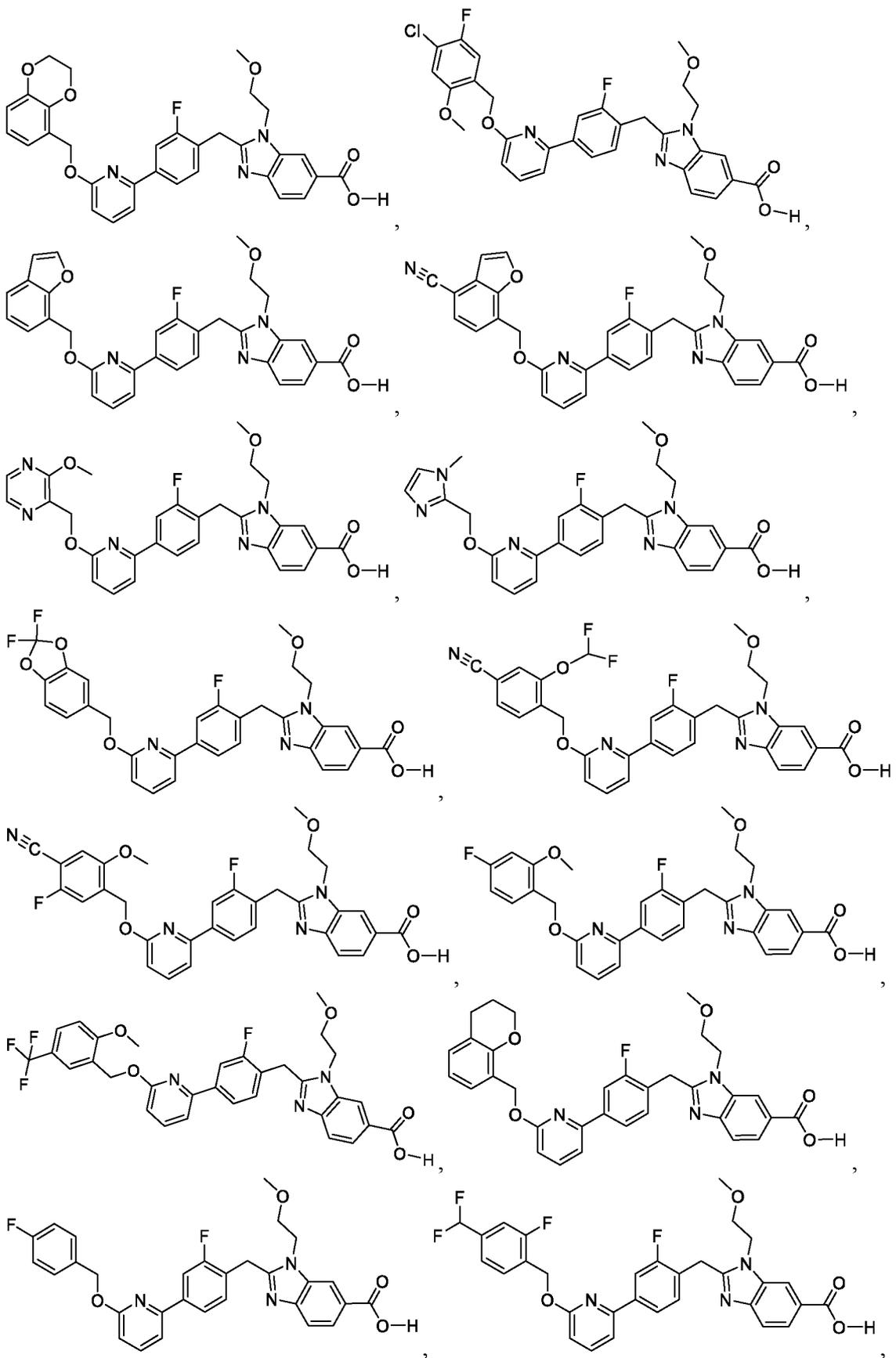


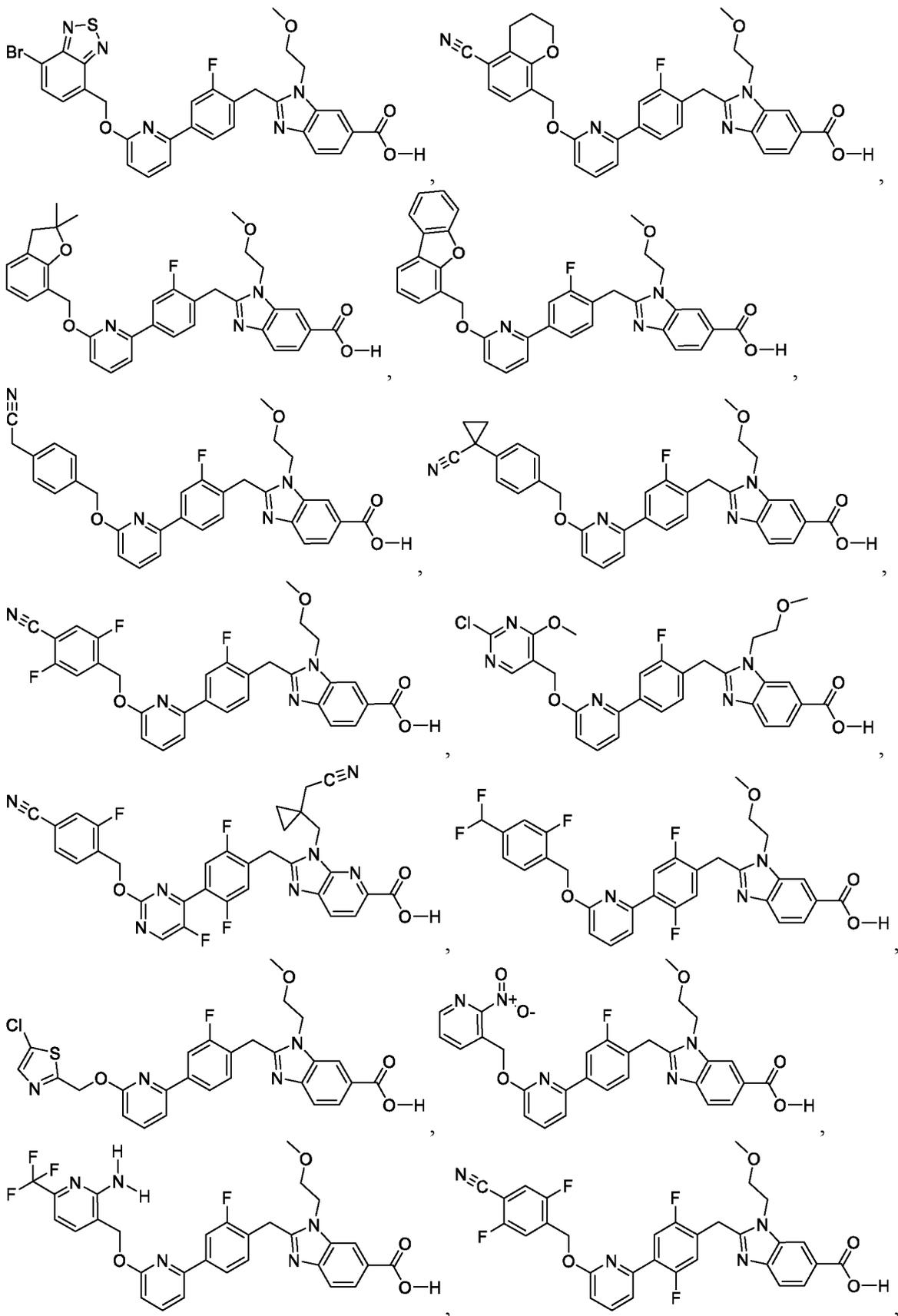
5



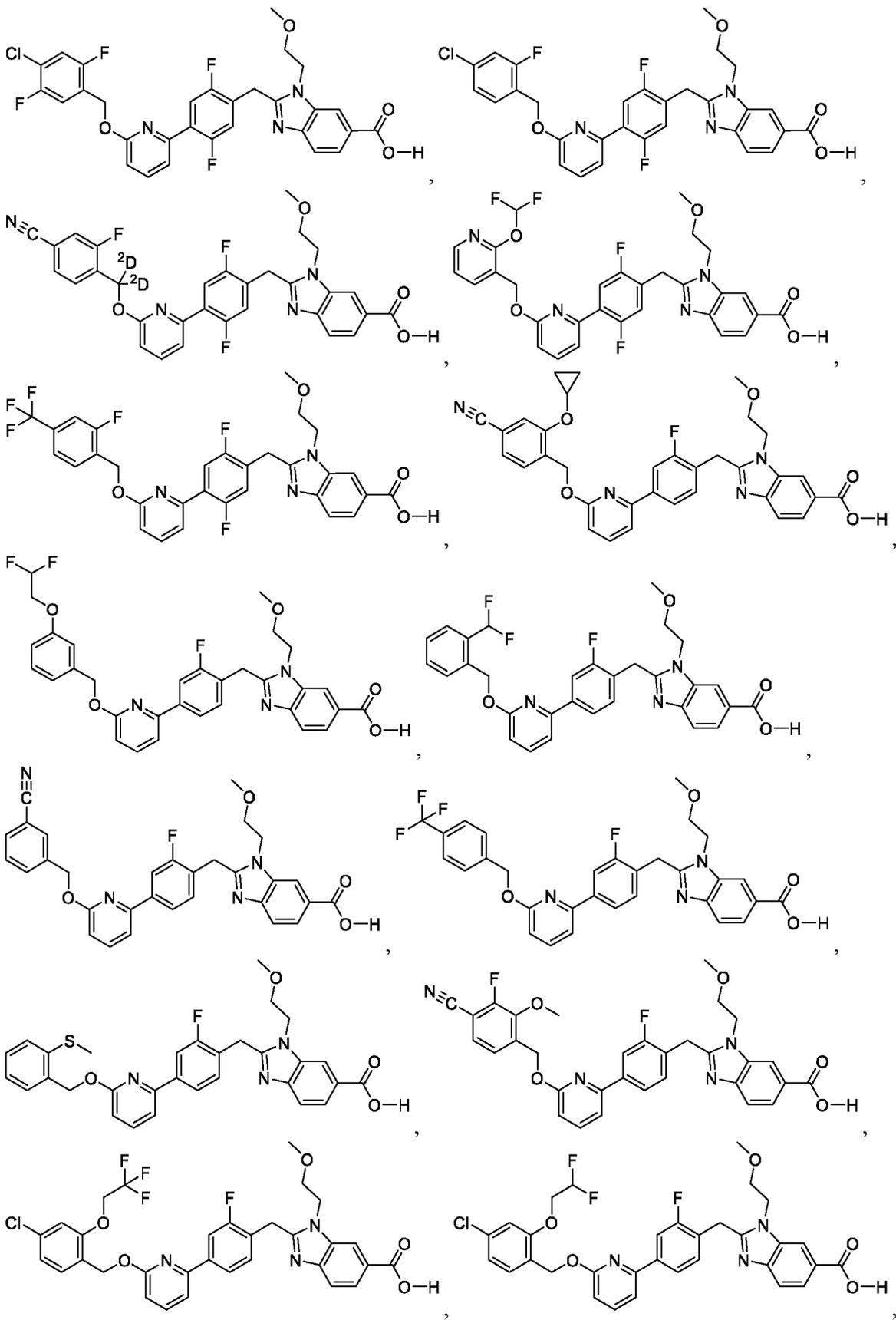
5



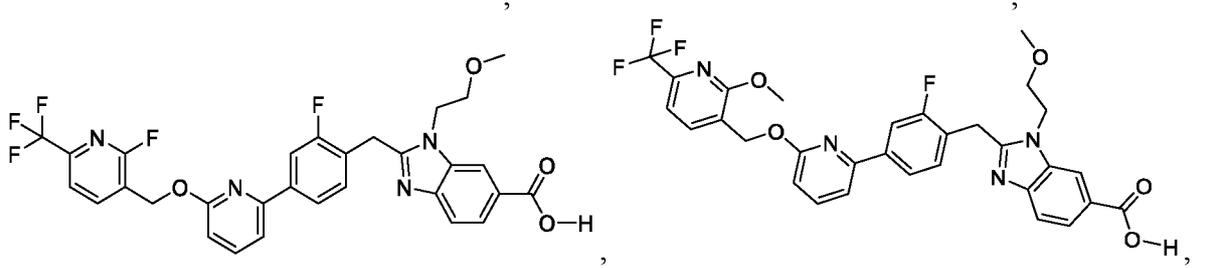
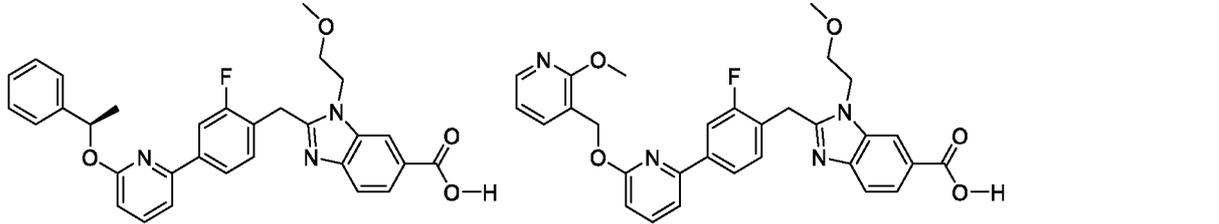
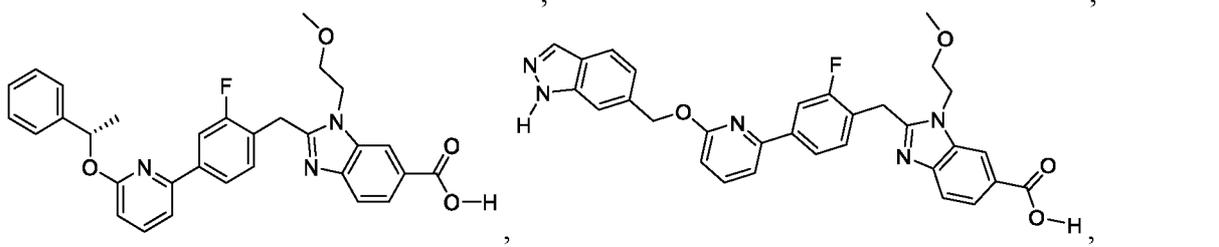
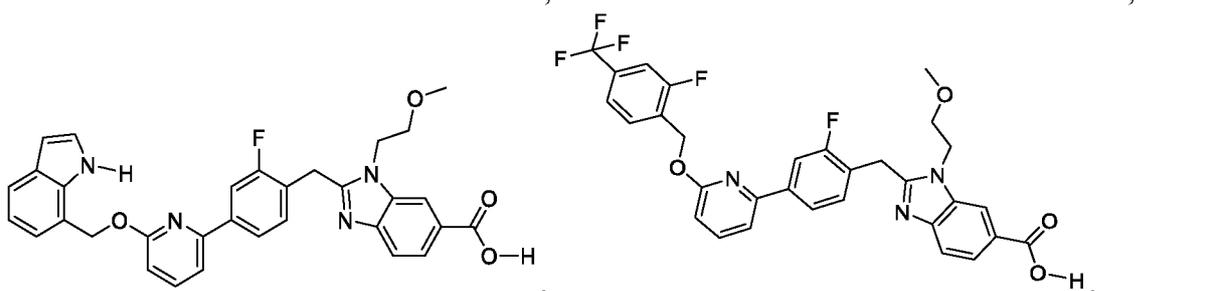
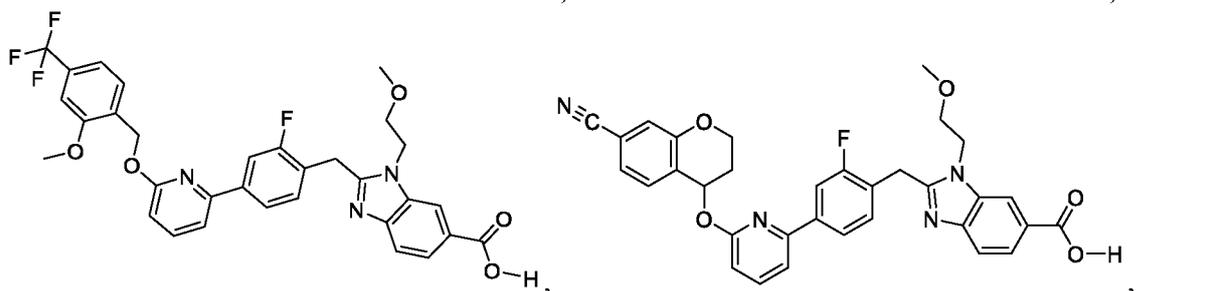
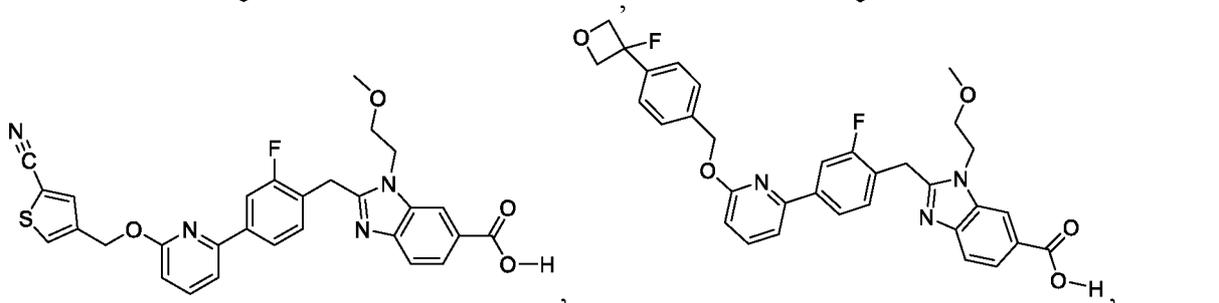
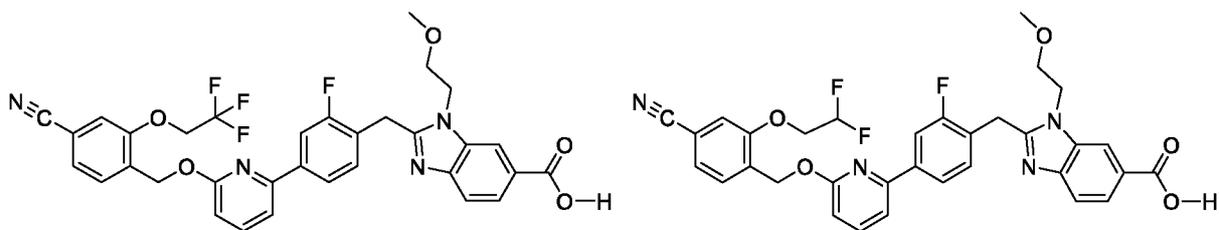




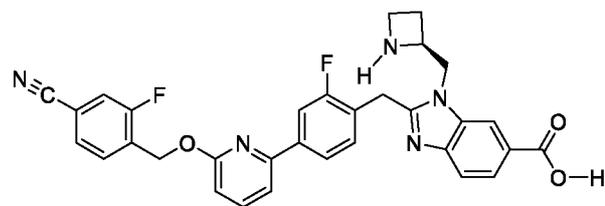
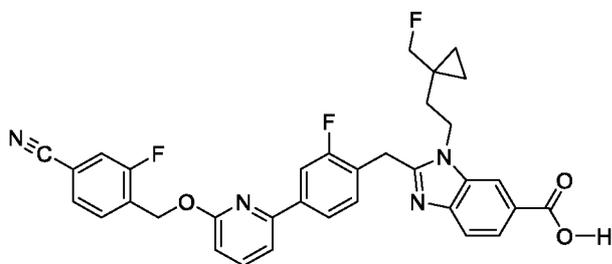
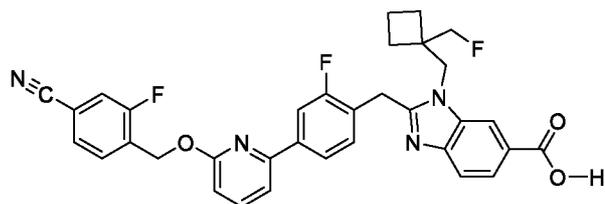
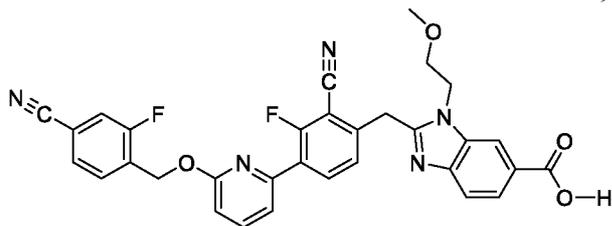
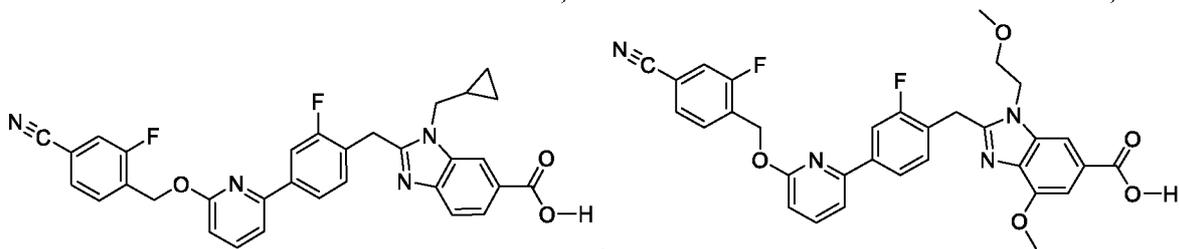
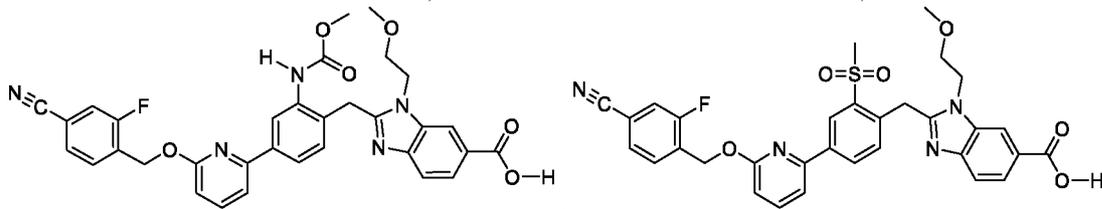
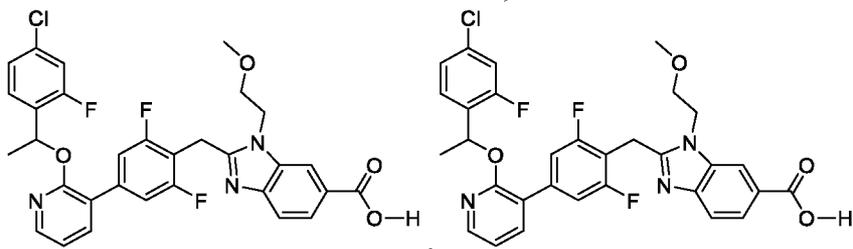
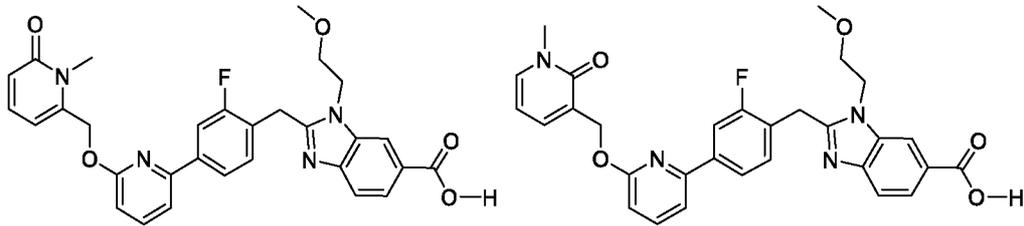
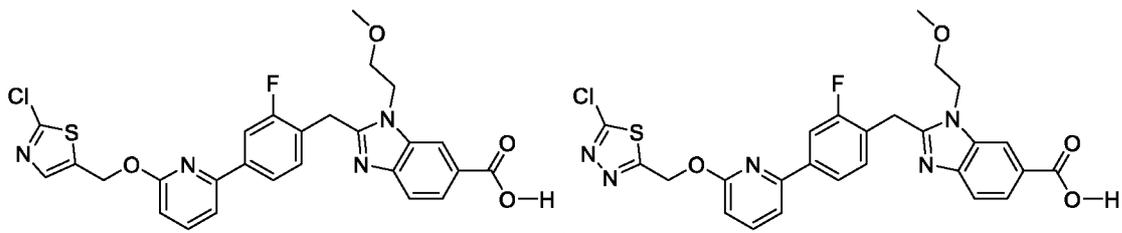
5



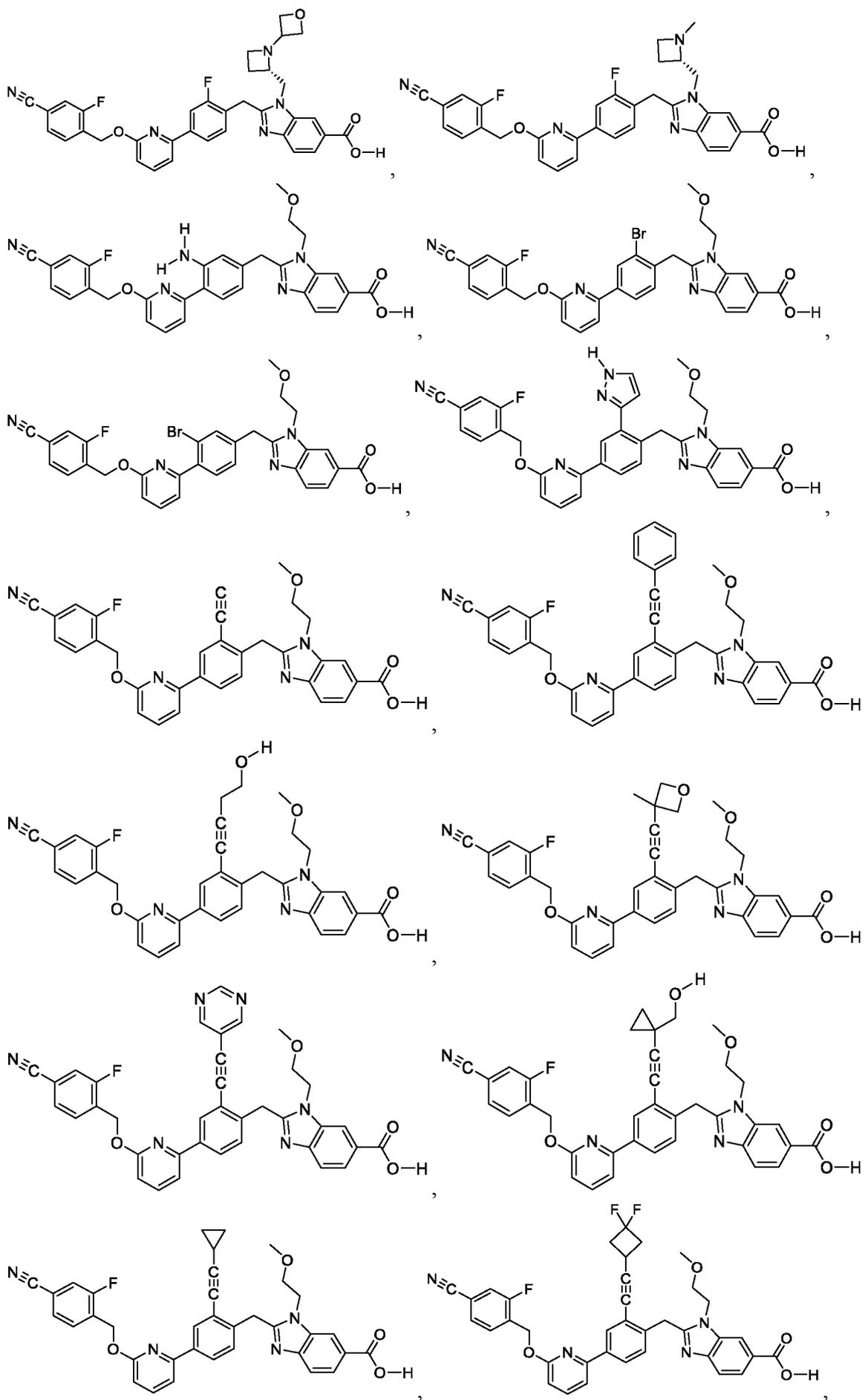
5



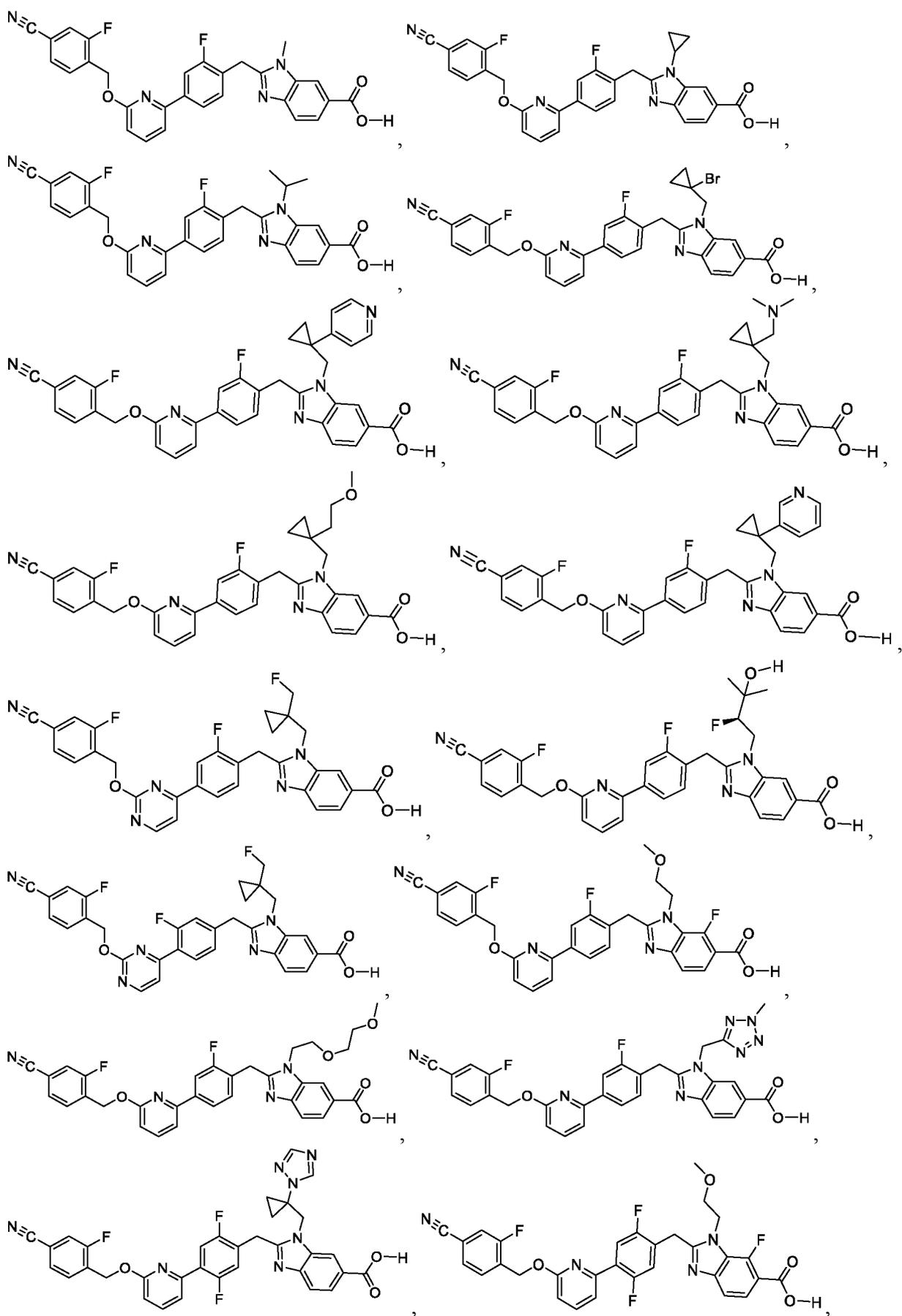
5



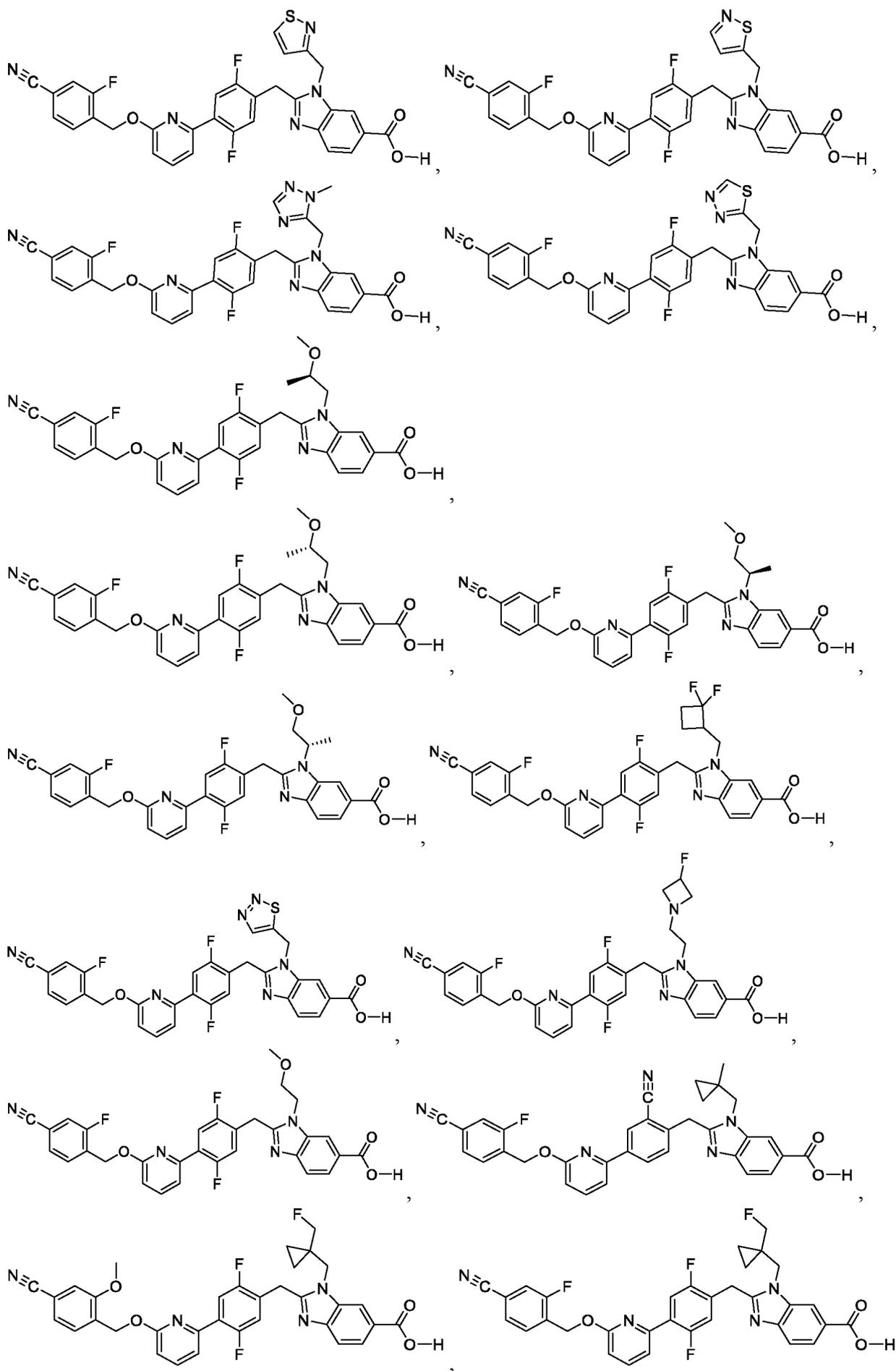
5

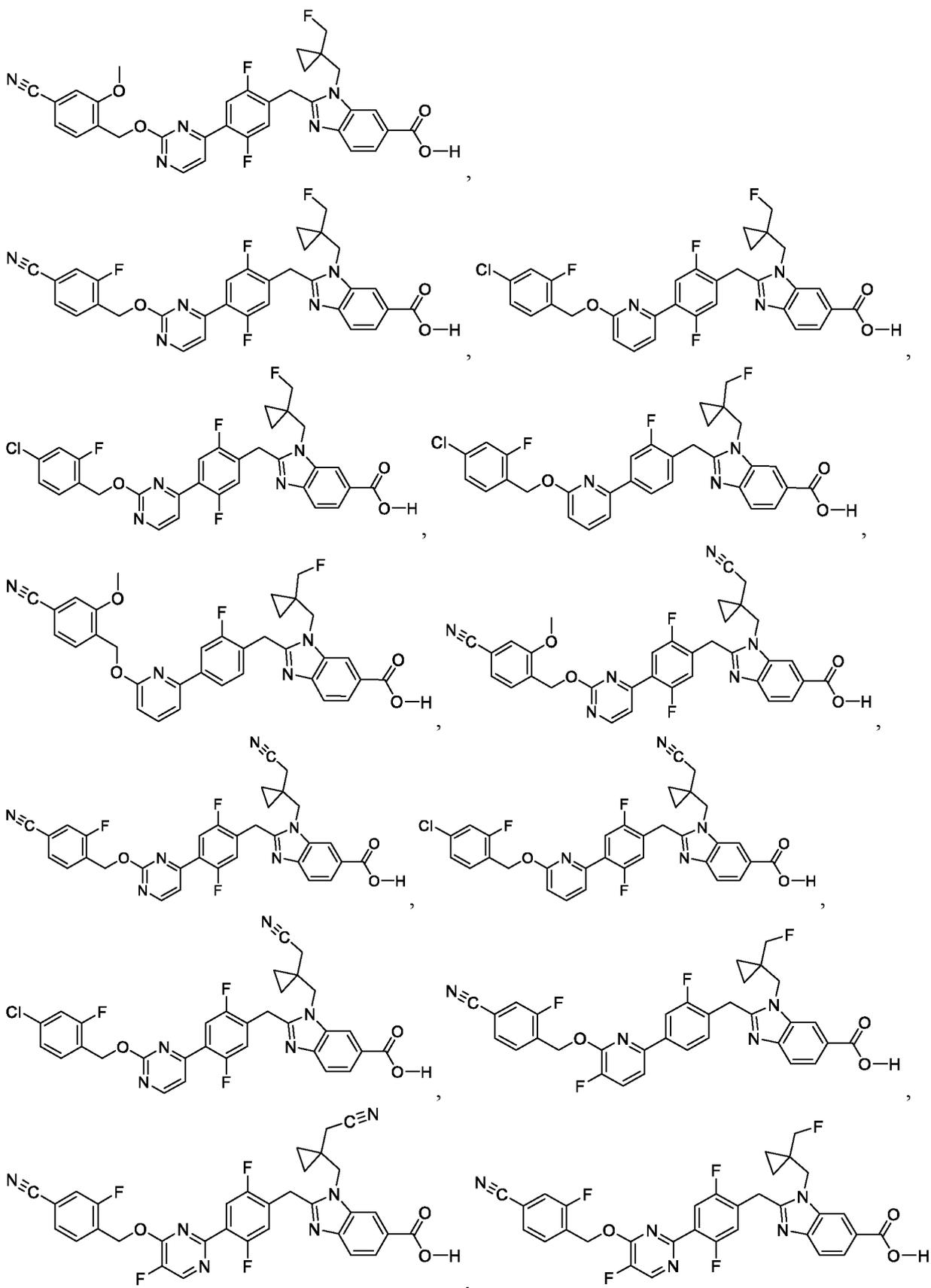


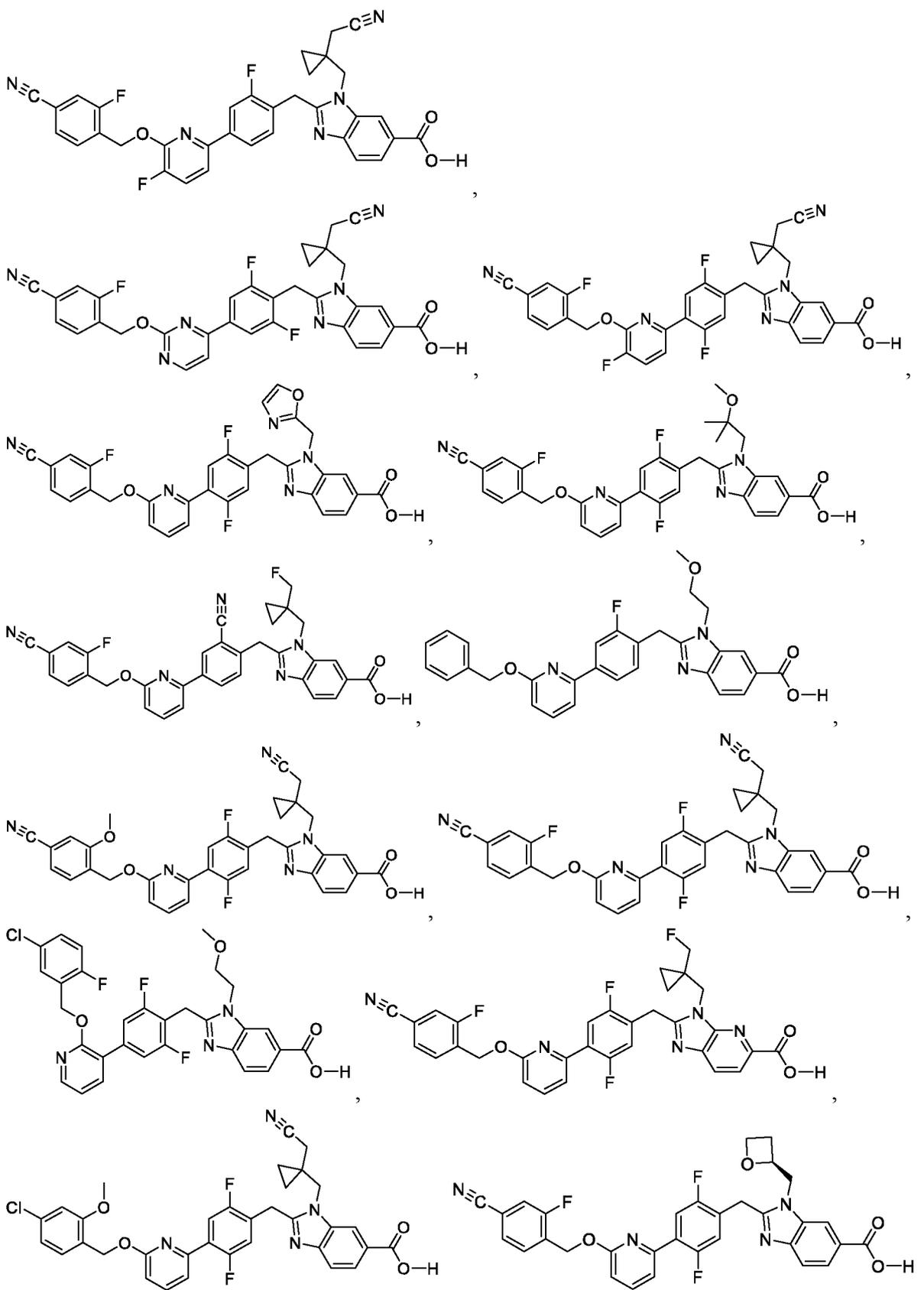
5



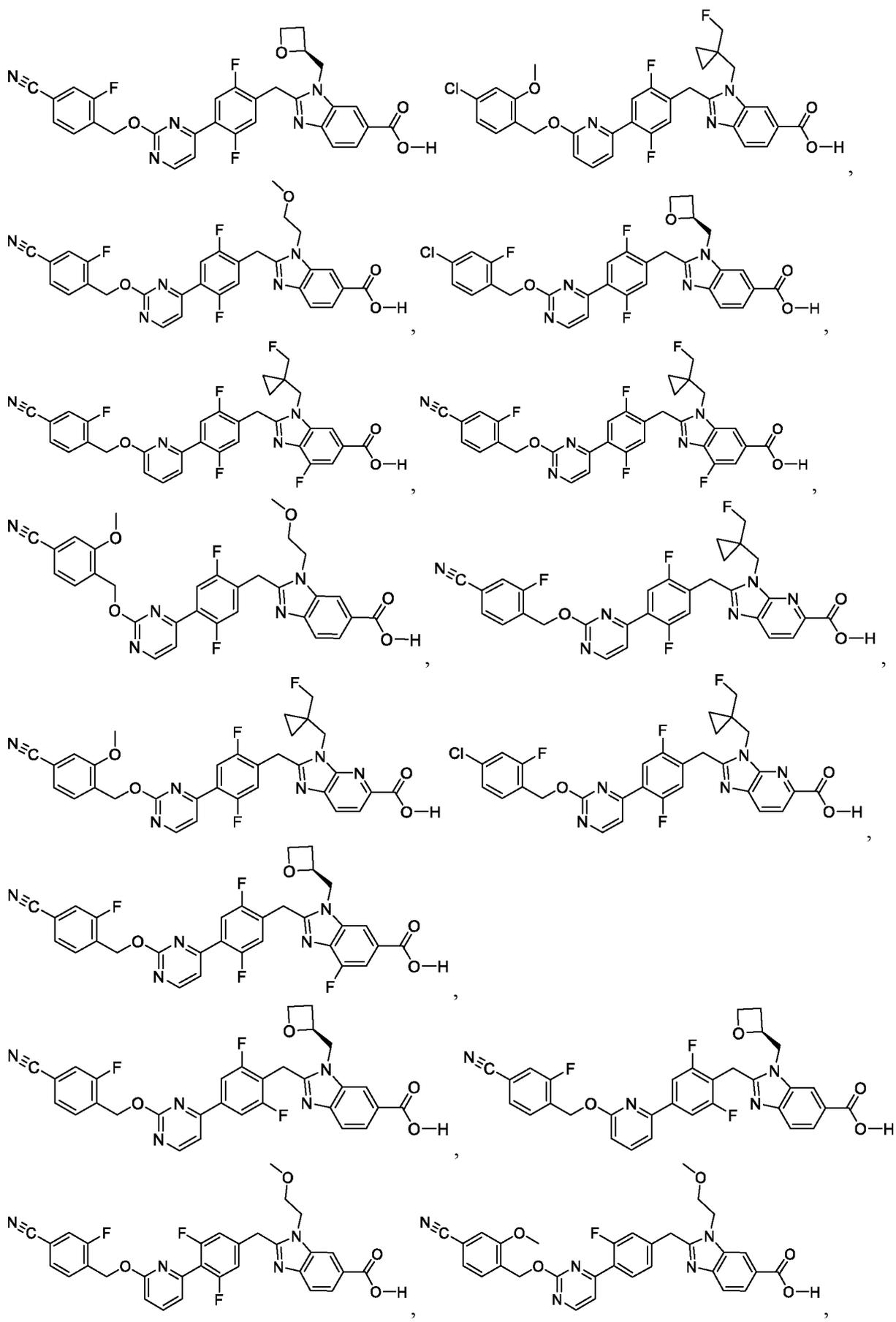
5

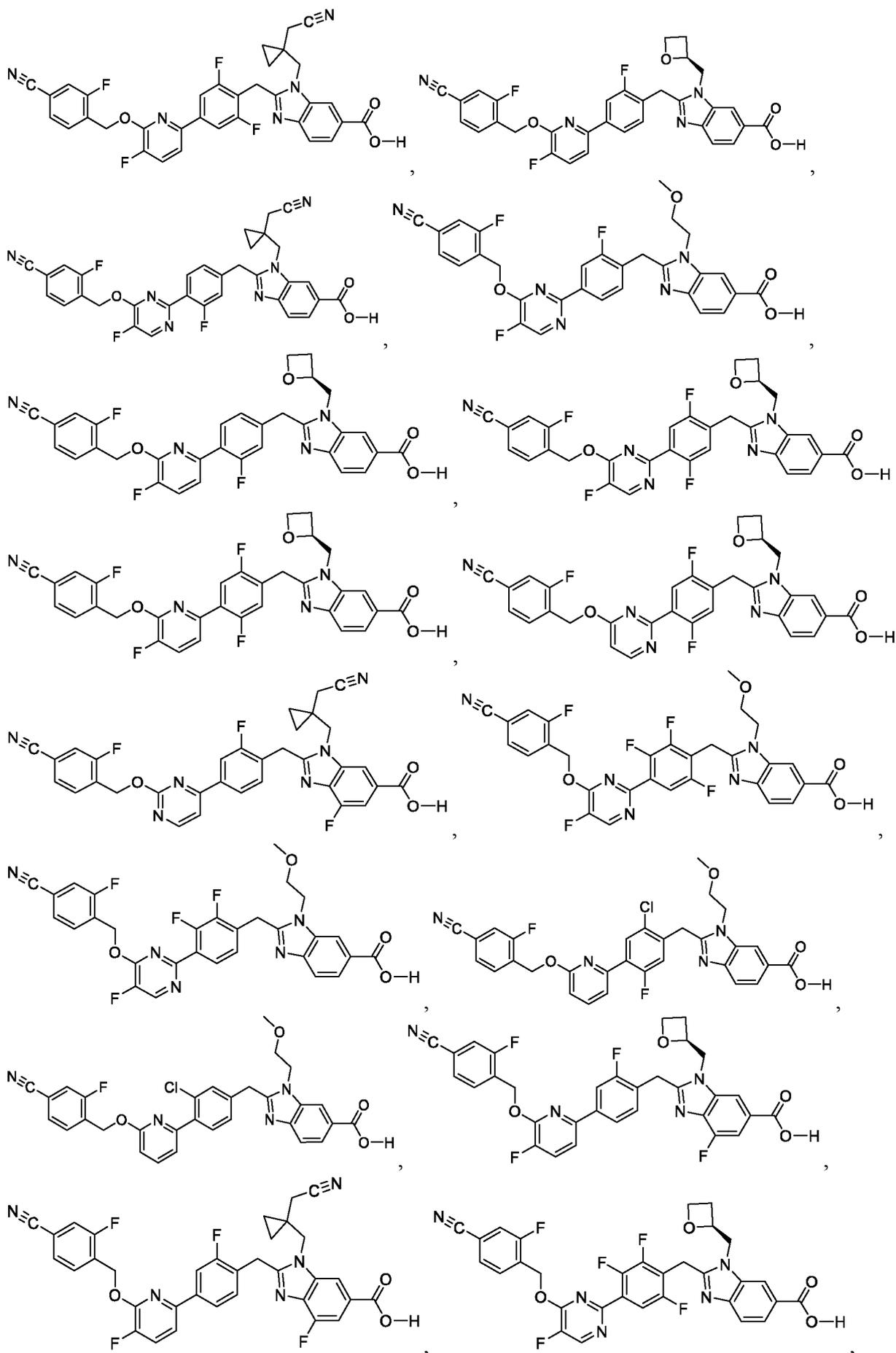


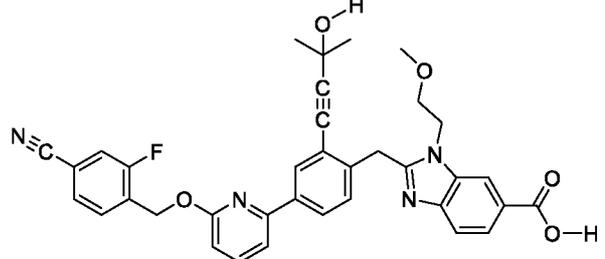
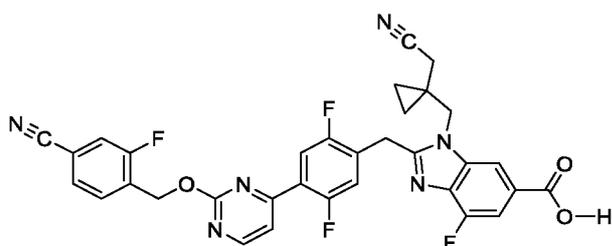
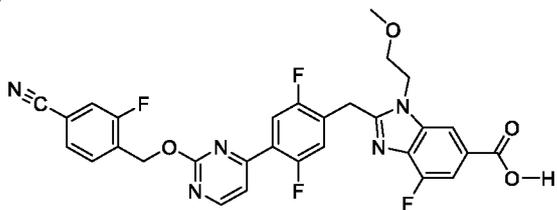
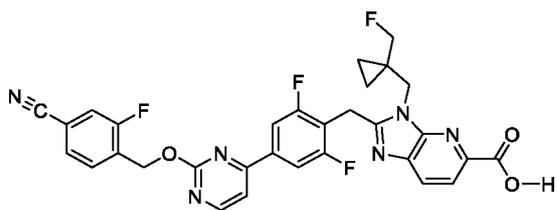
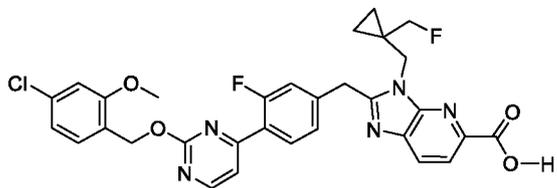
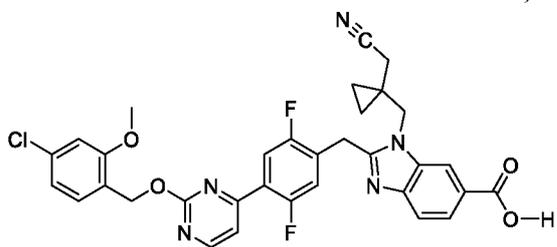
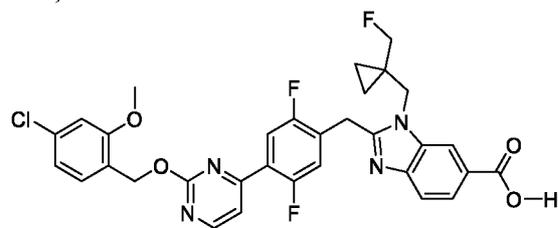
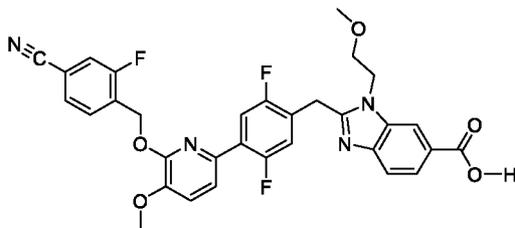
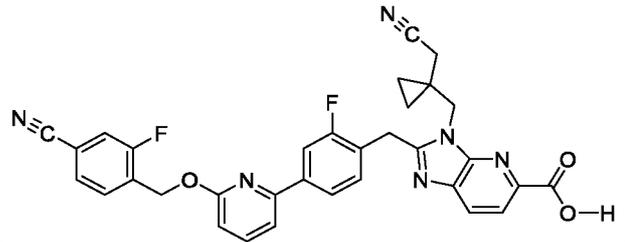
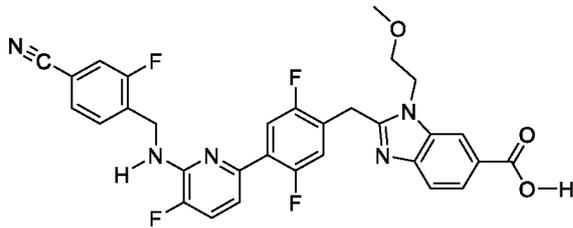
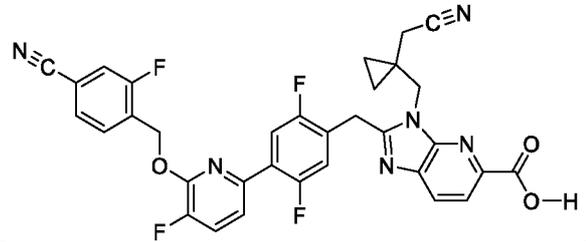
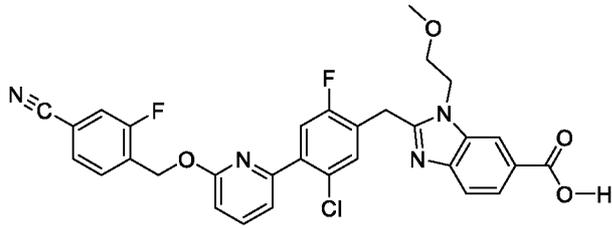
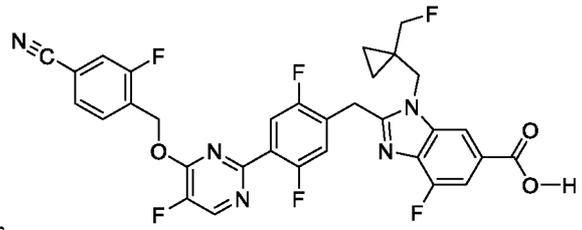
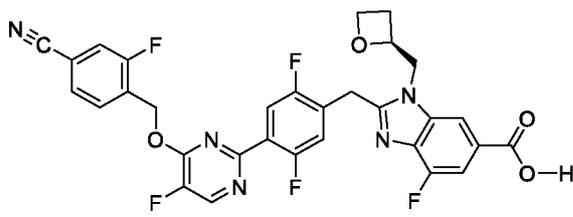




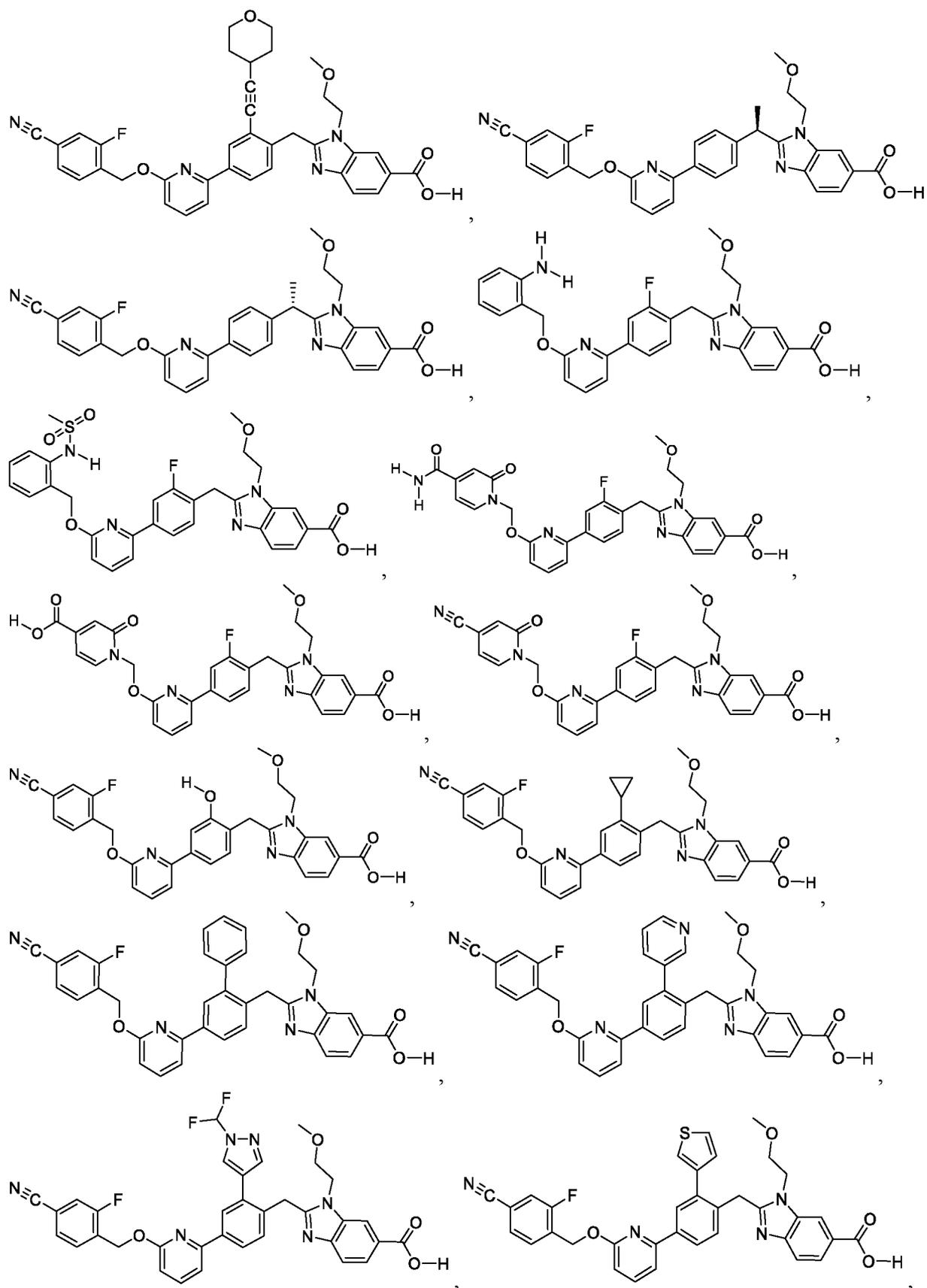
5

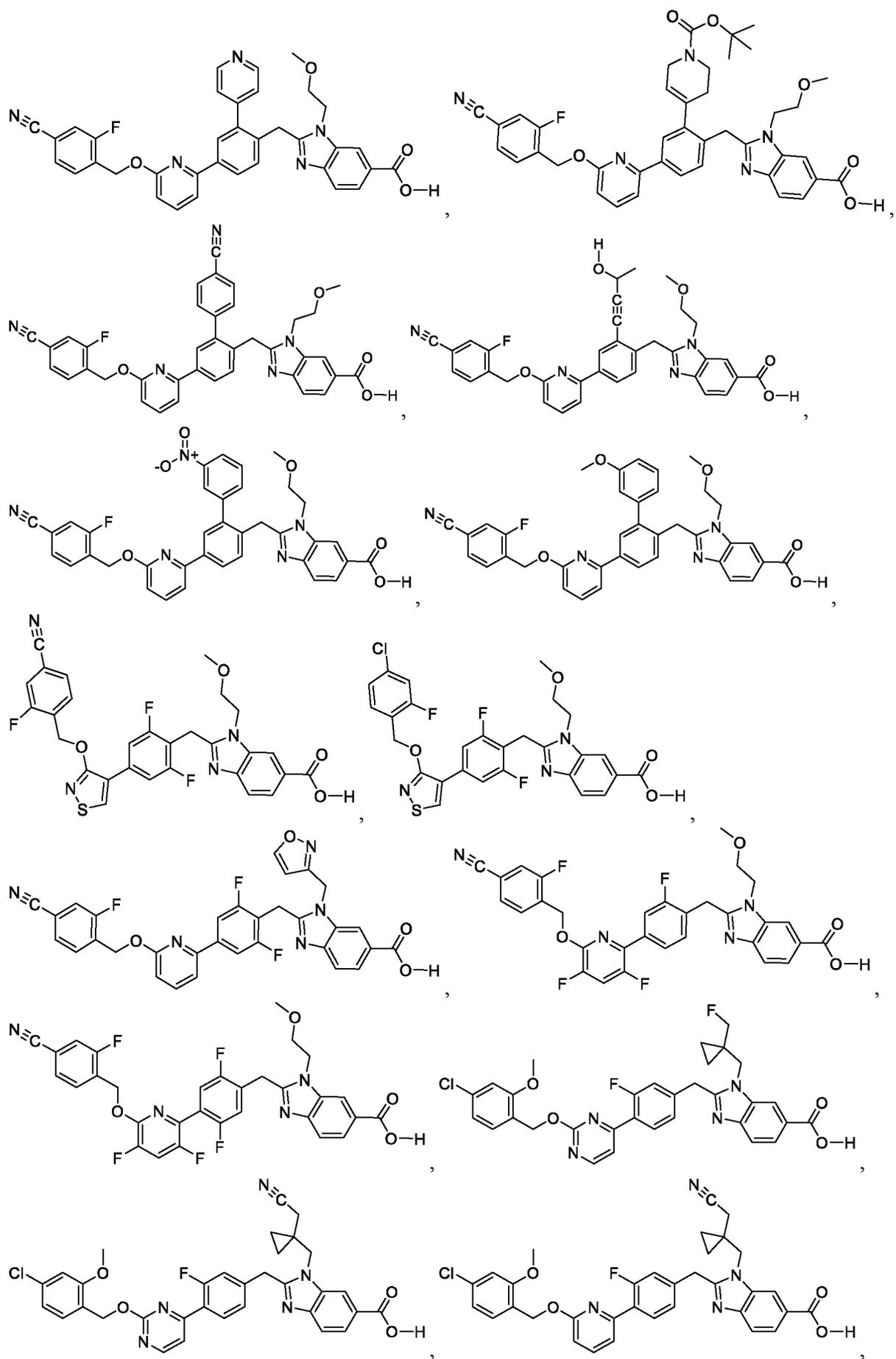


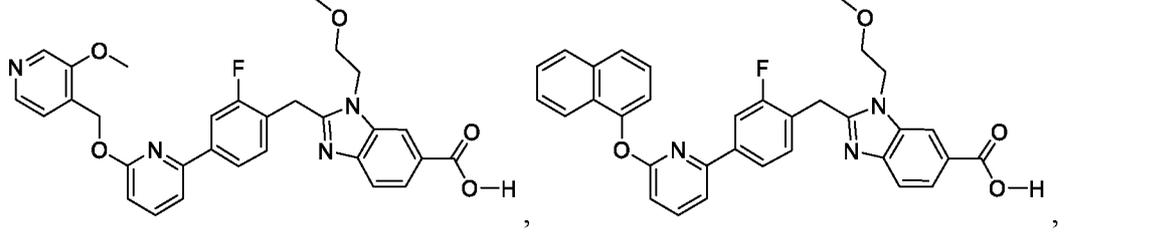
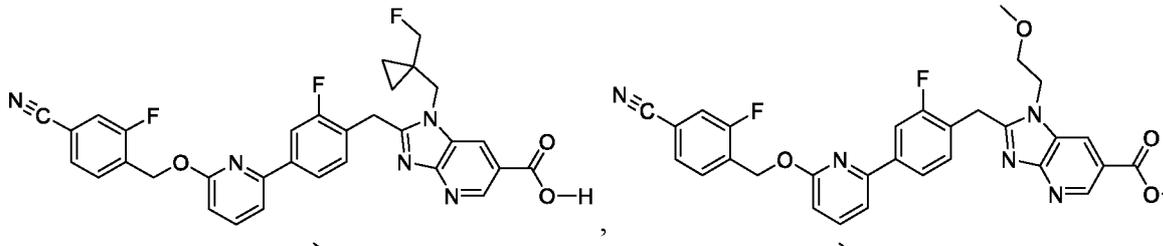
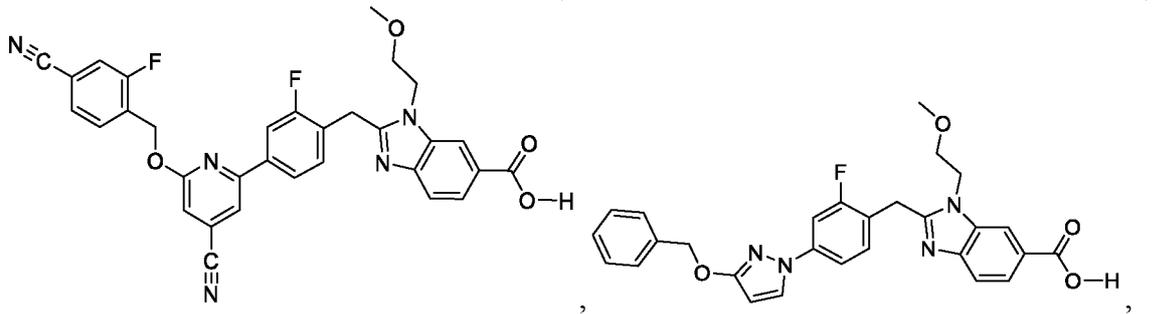
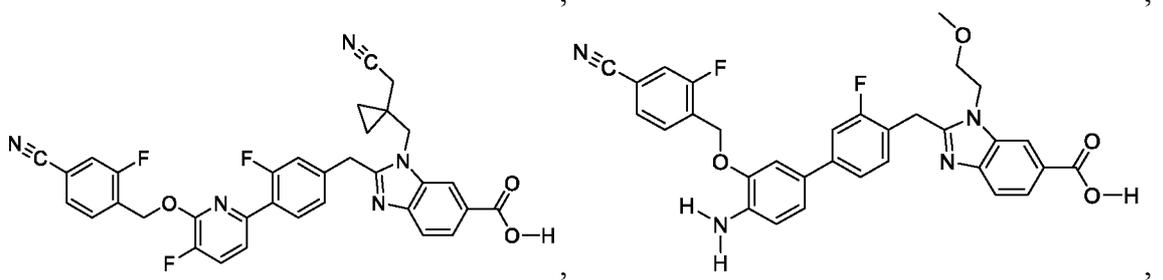
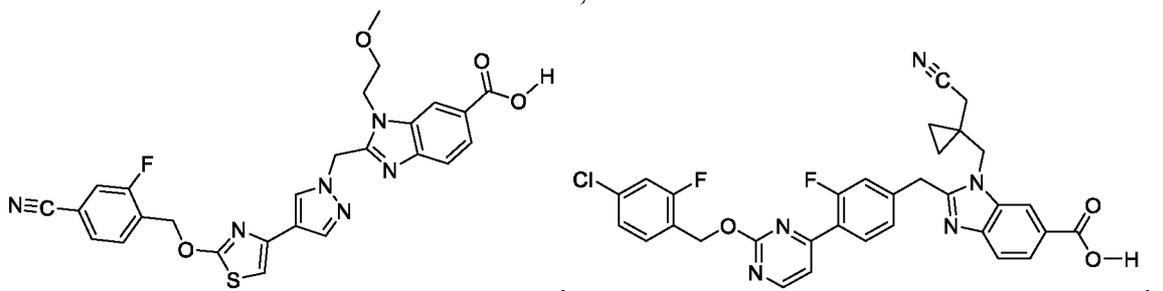
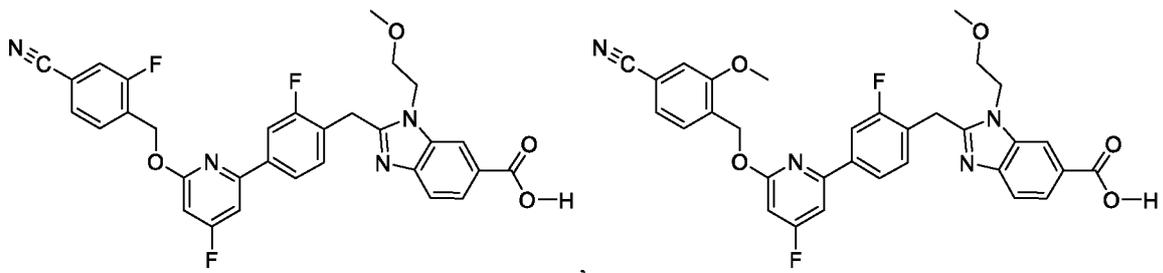




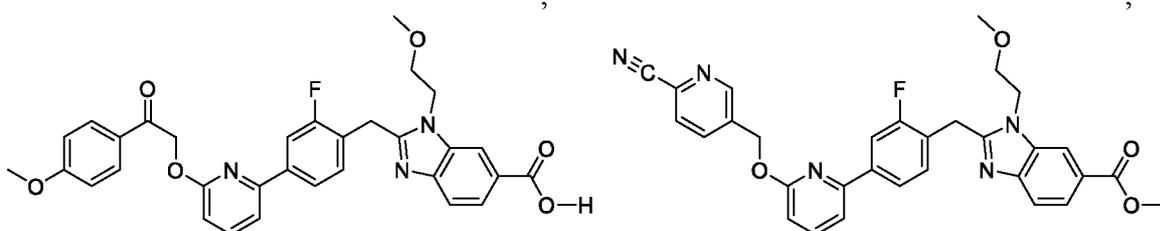
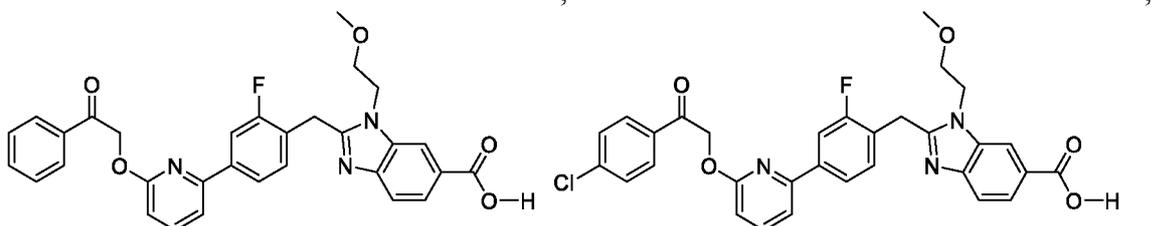
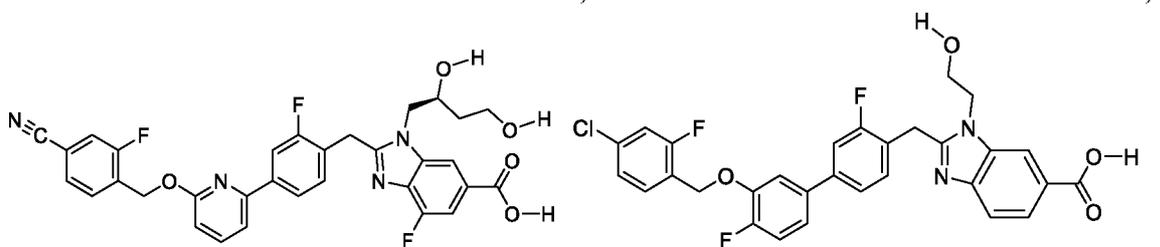
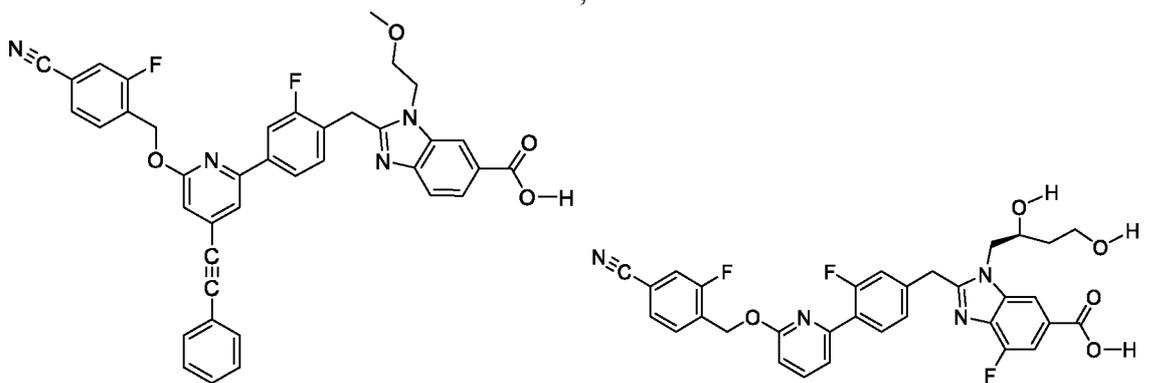
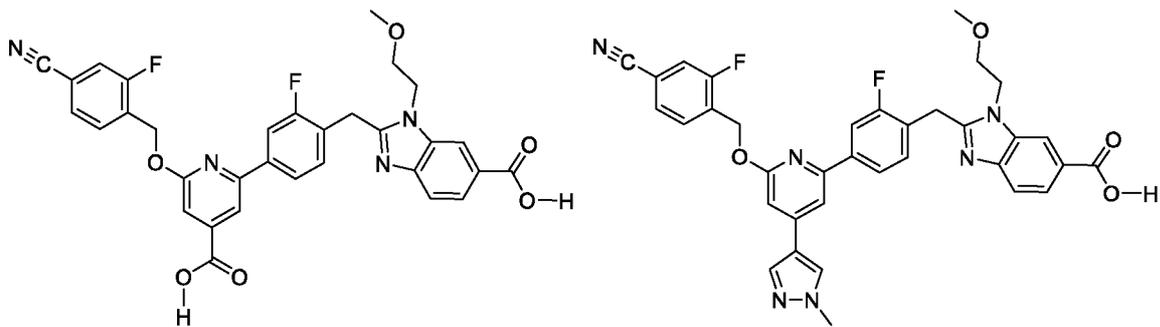
5



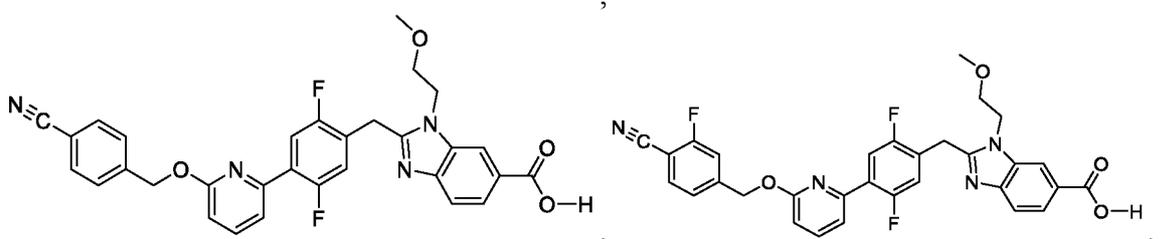


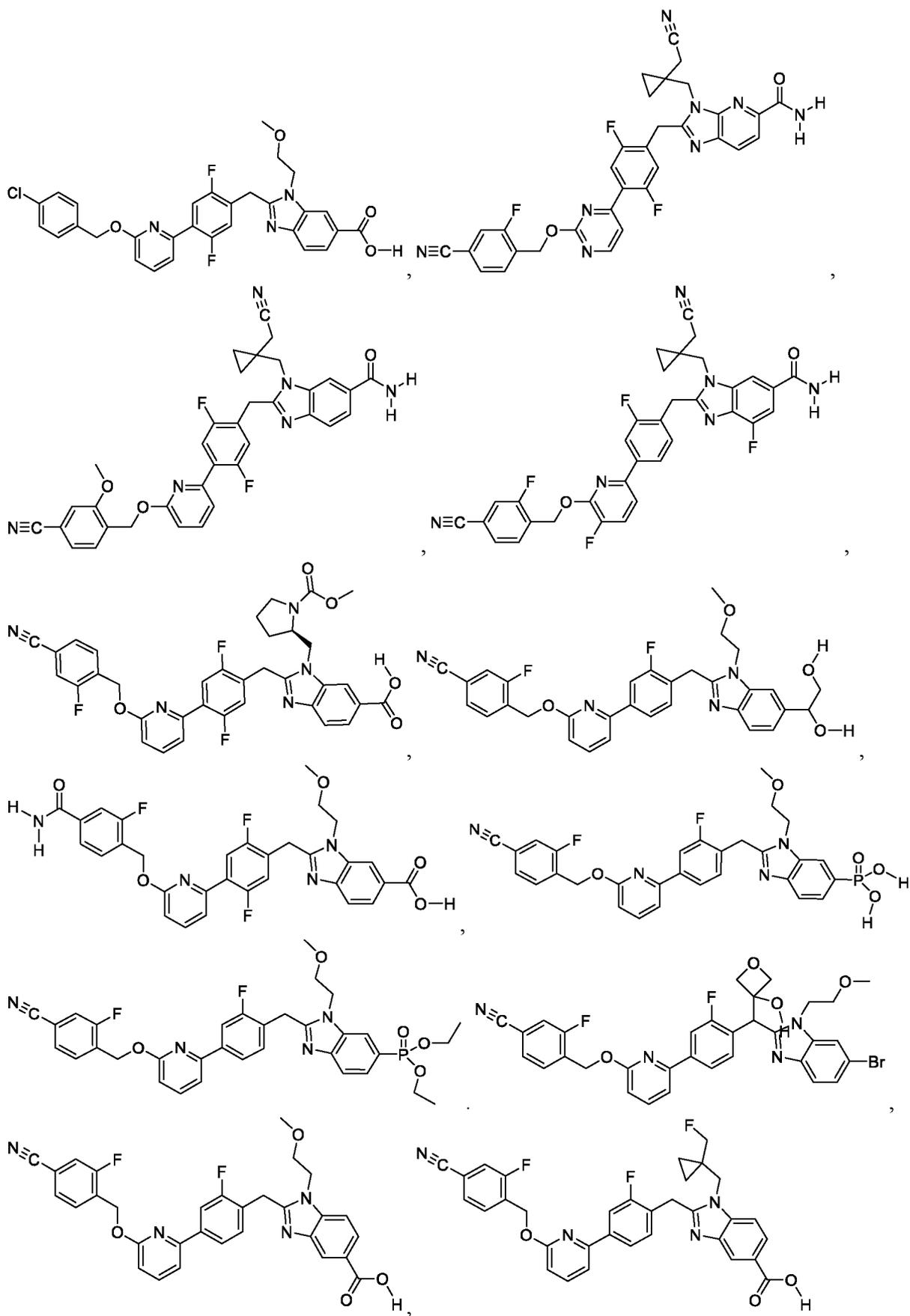


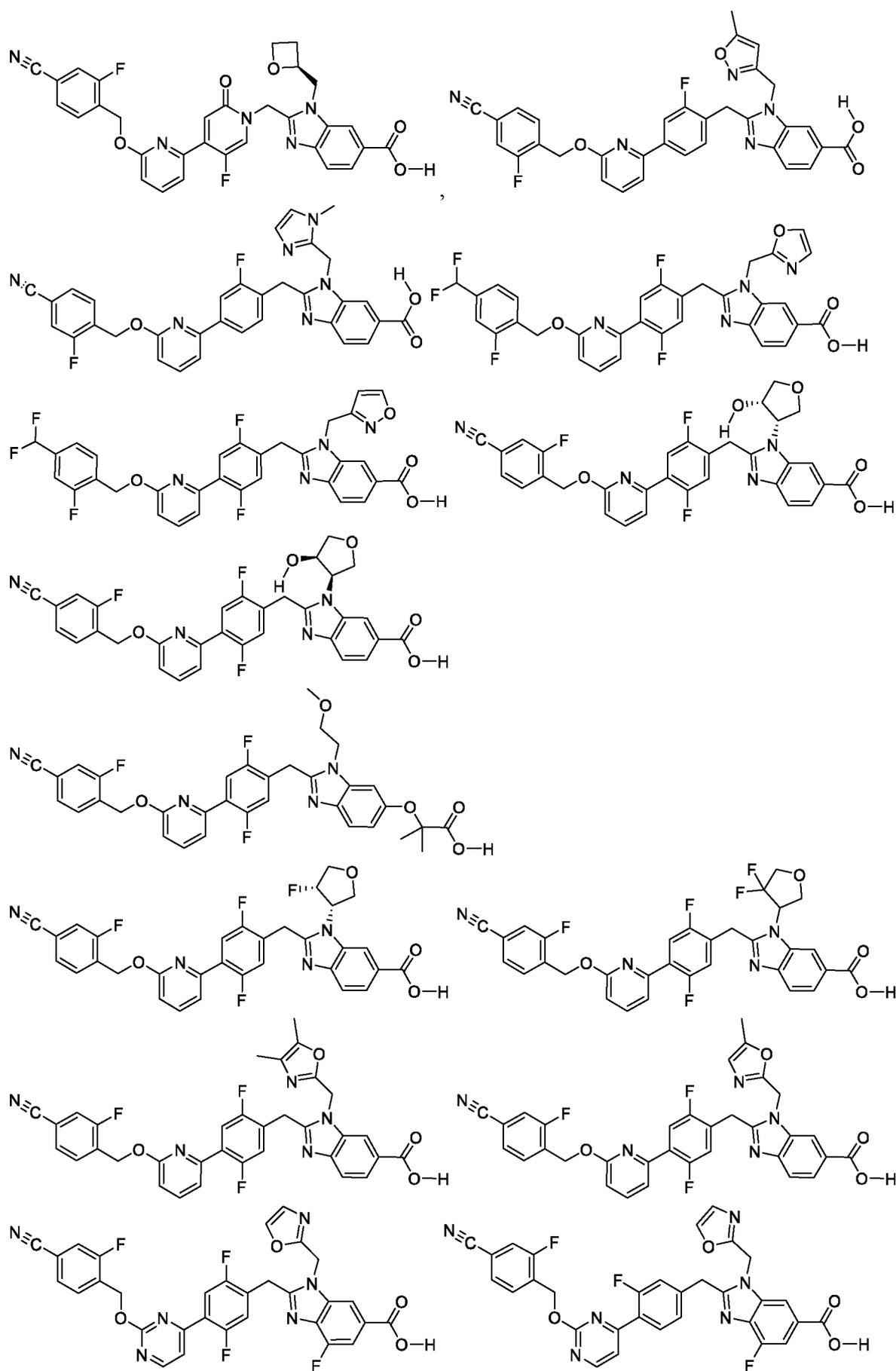
5



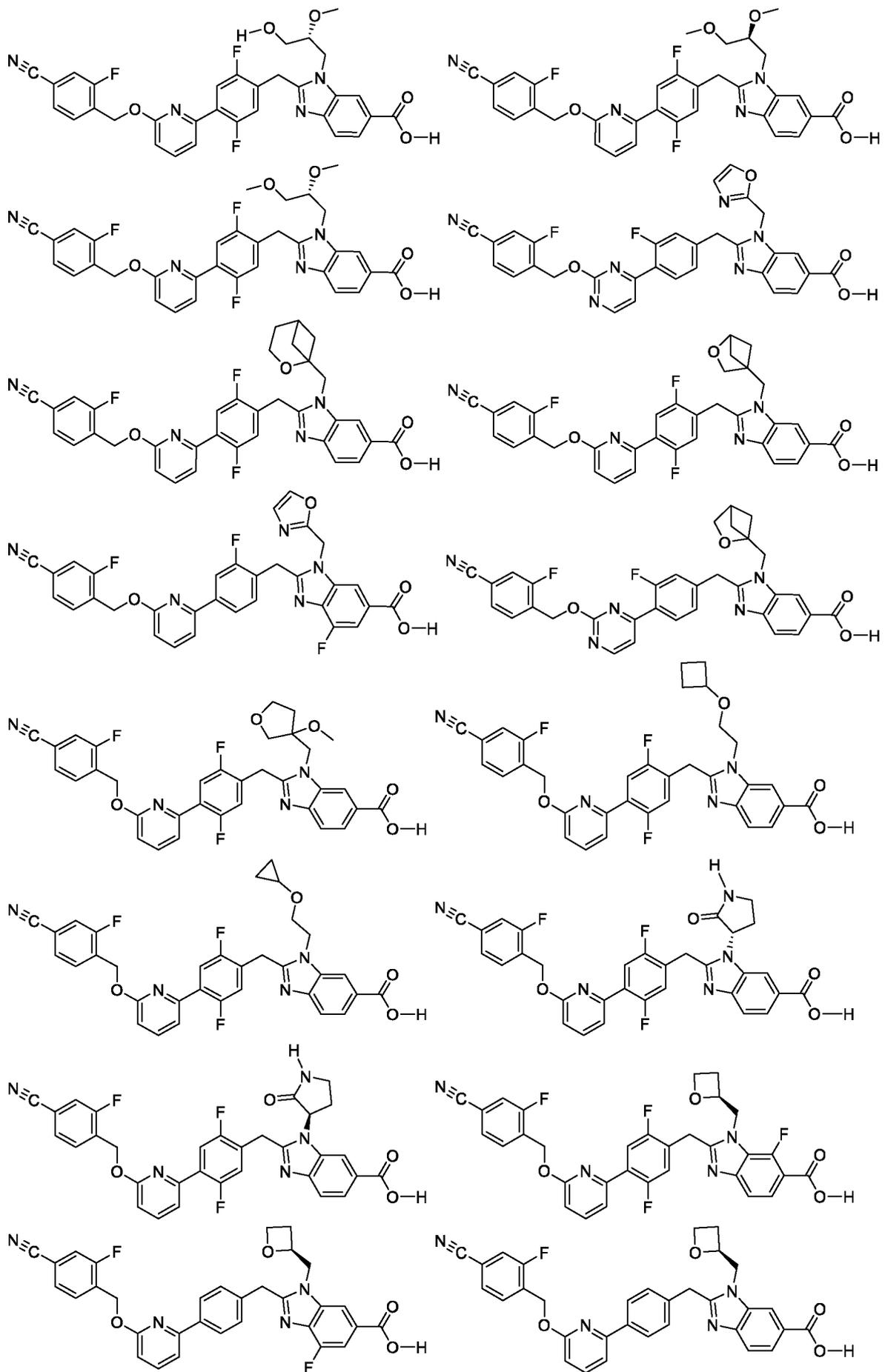
5



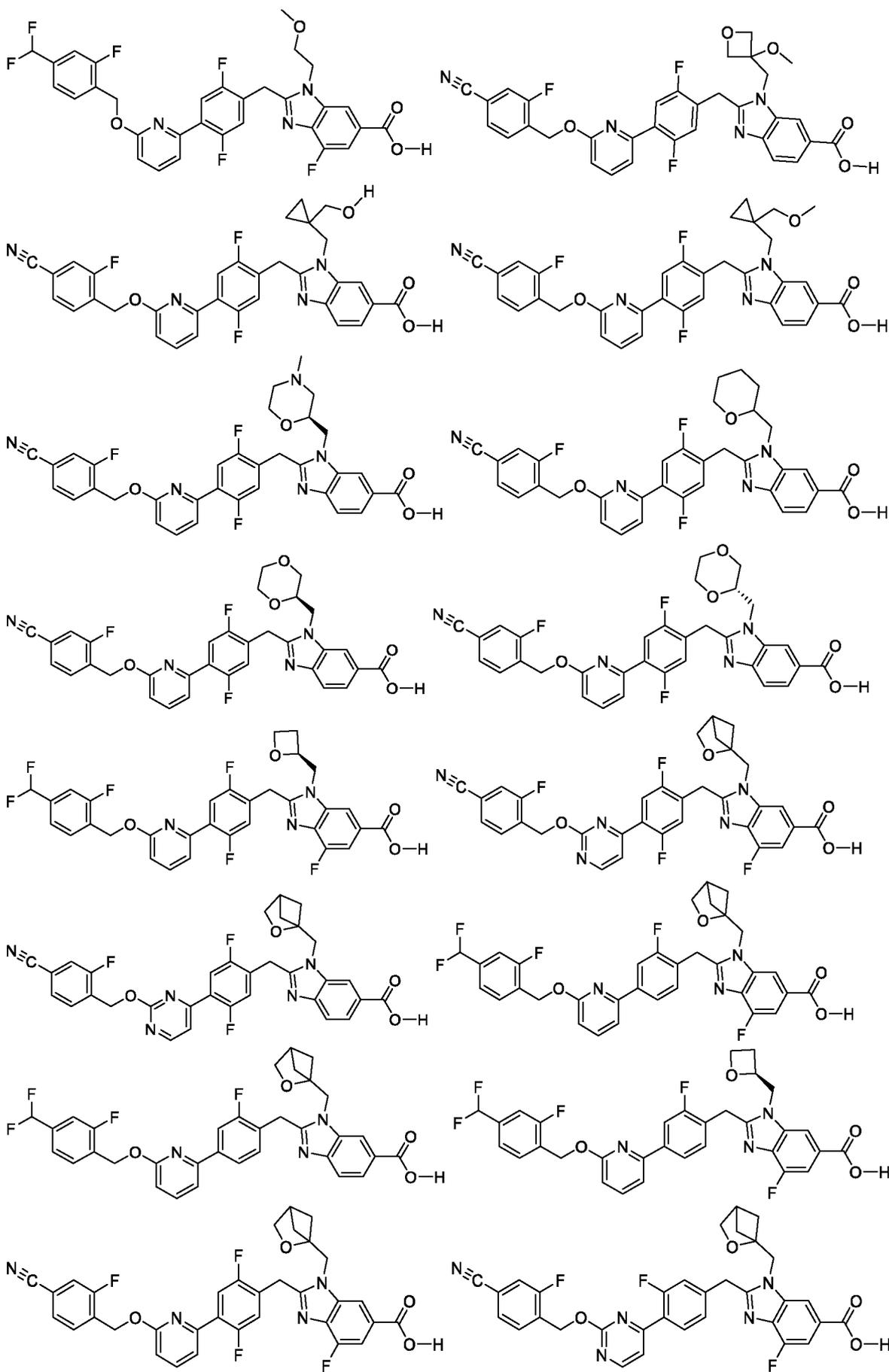


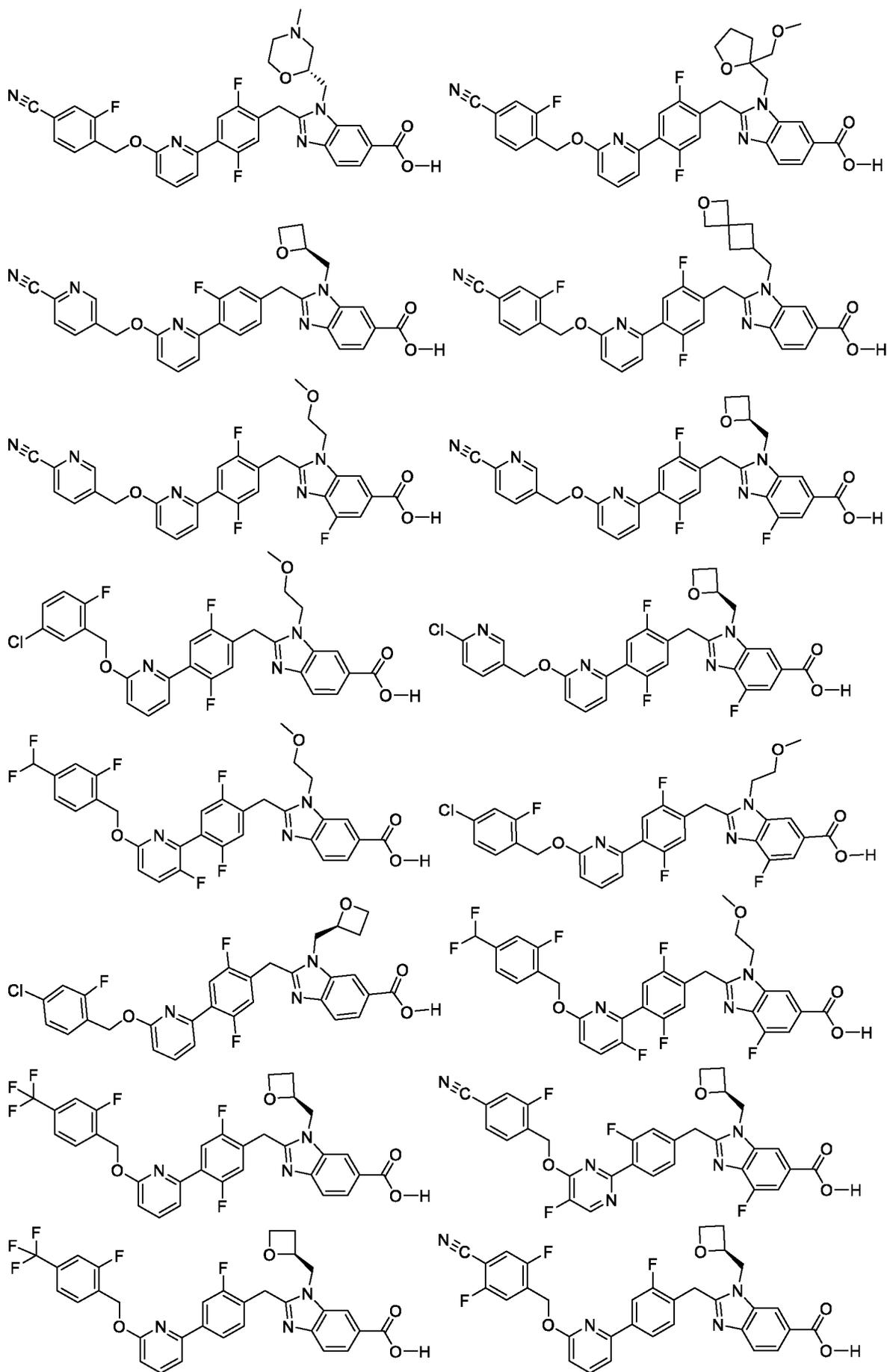


5

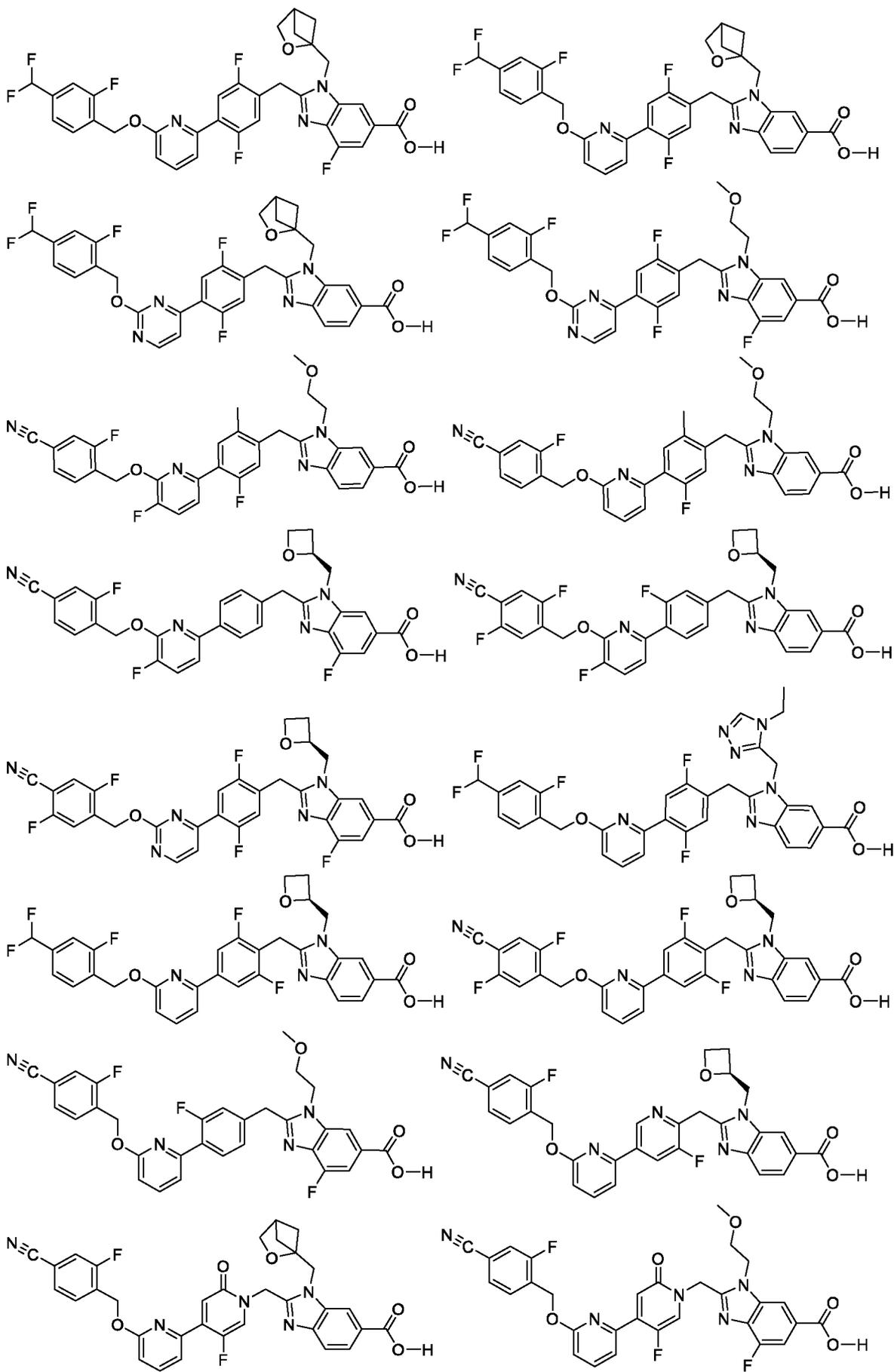


5

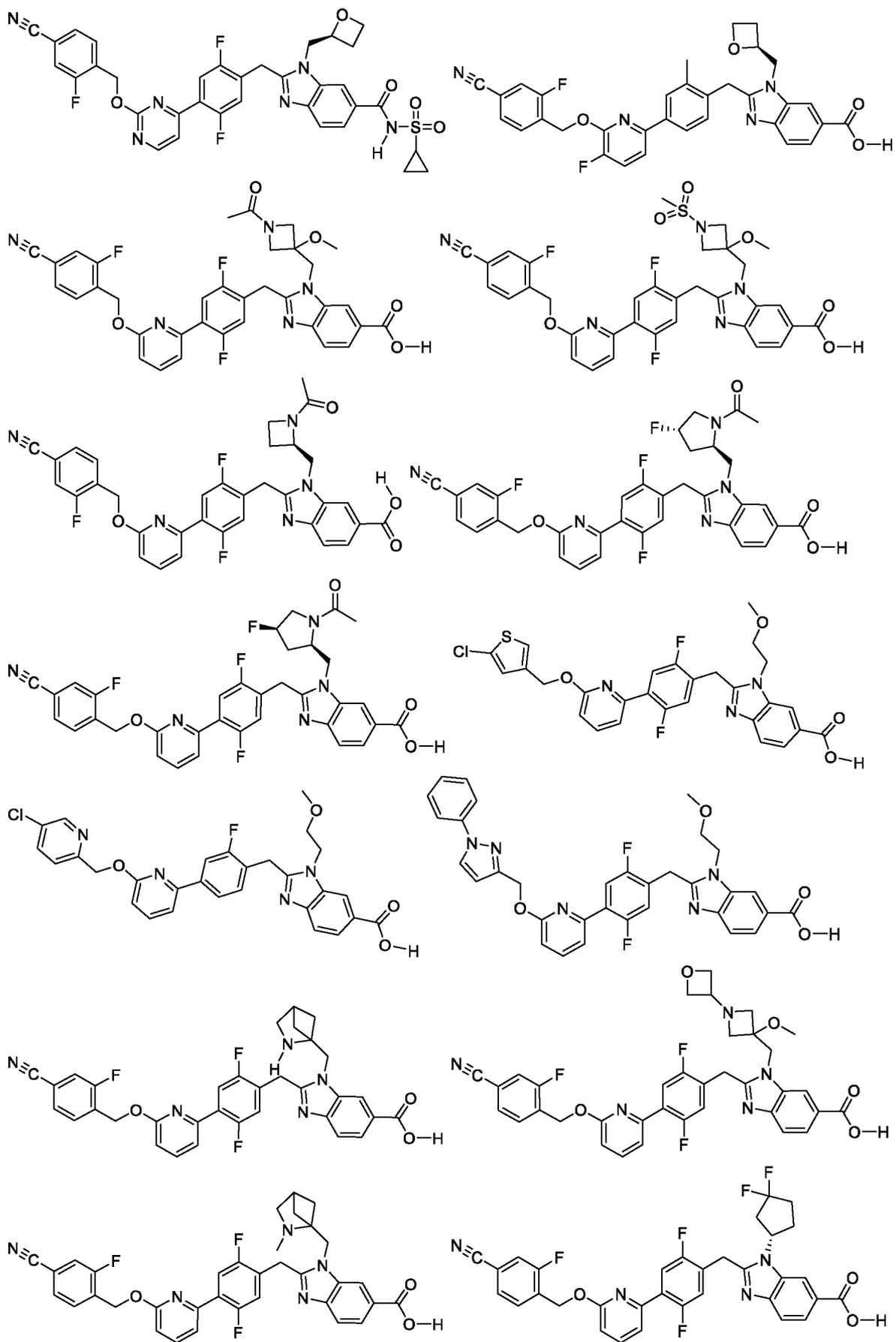




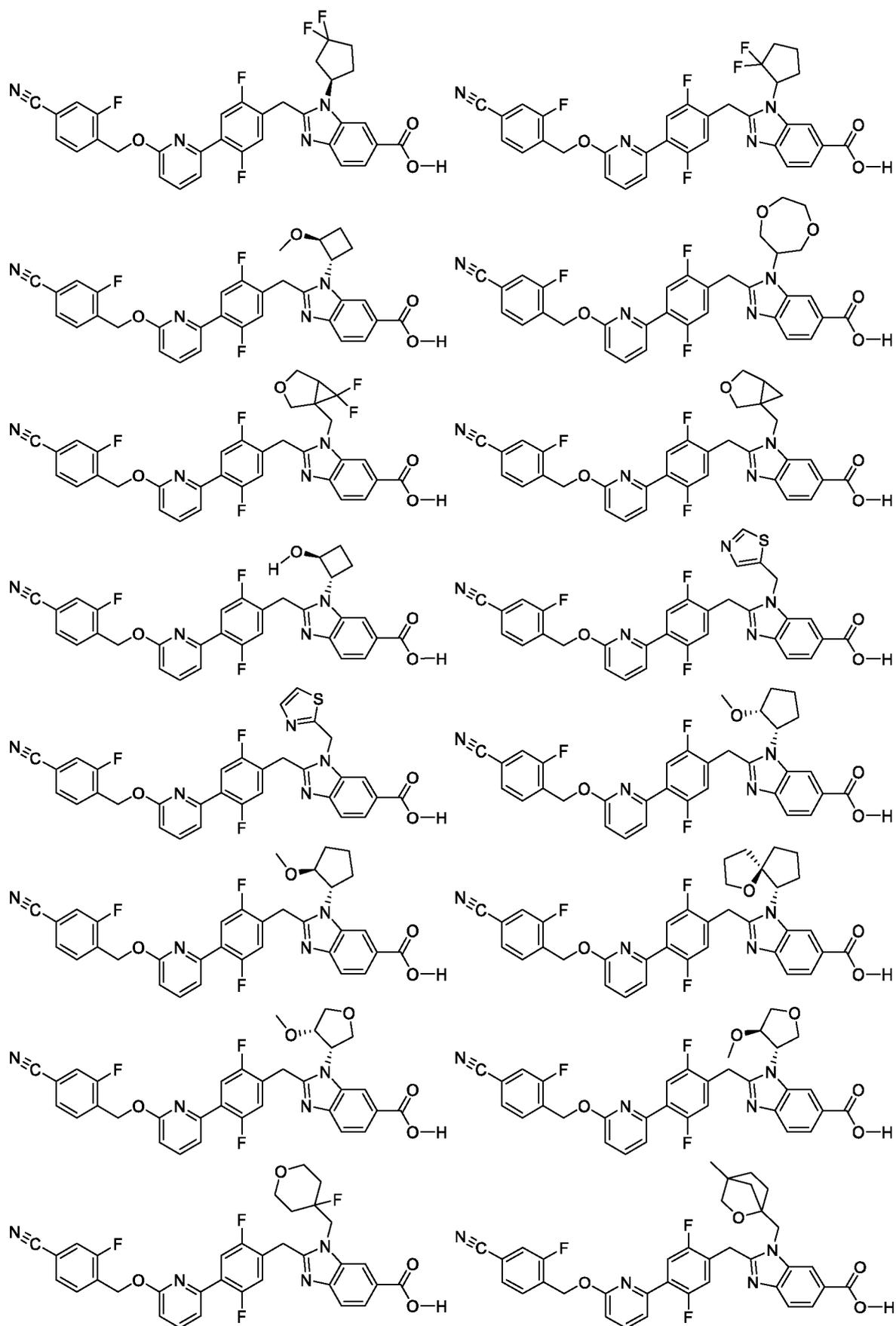
5



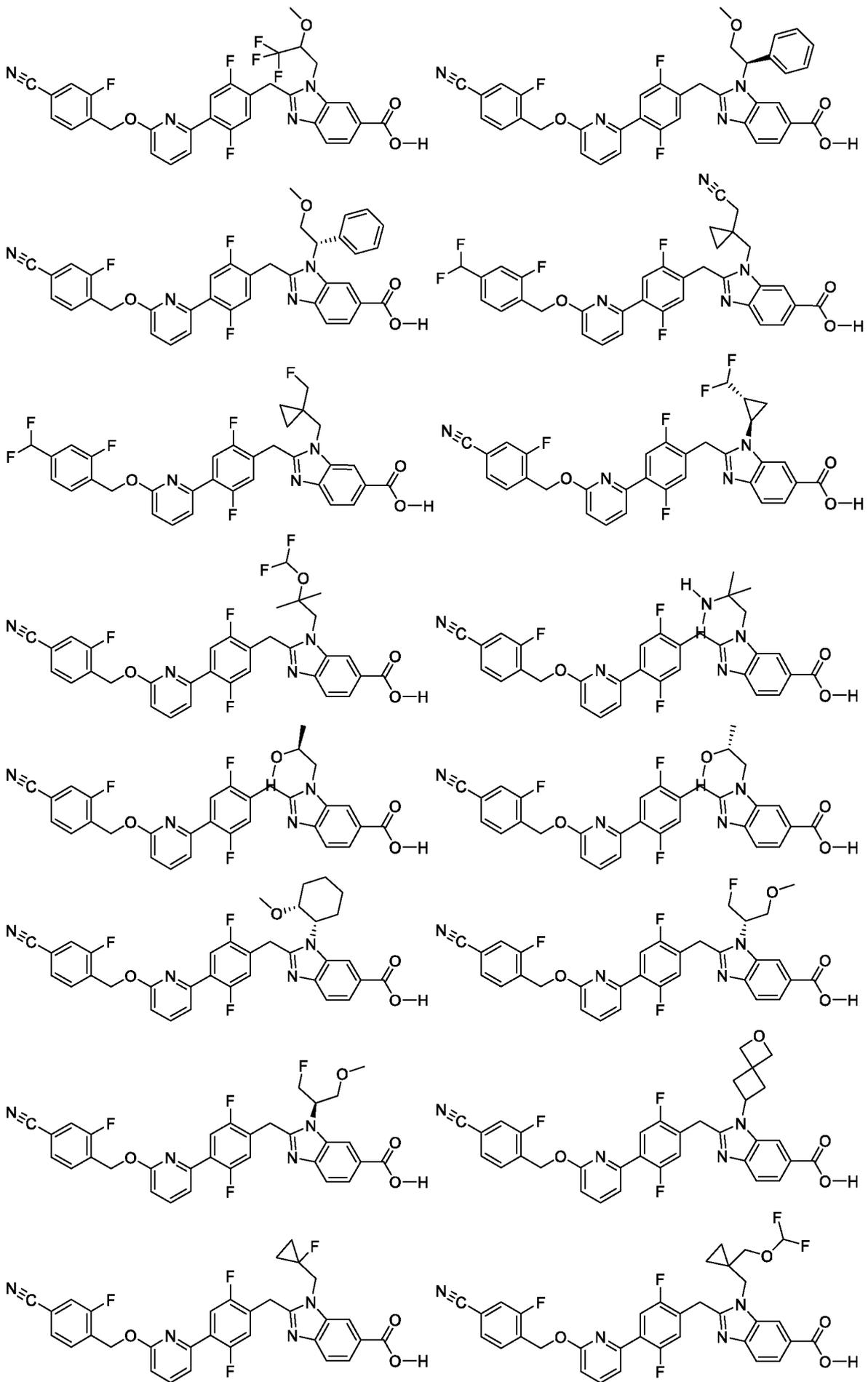
5



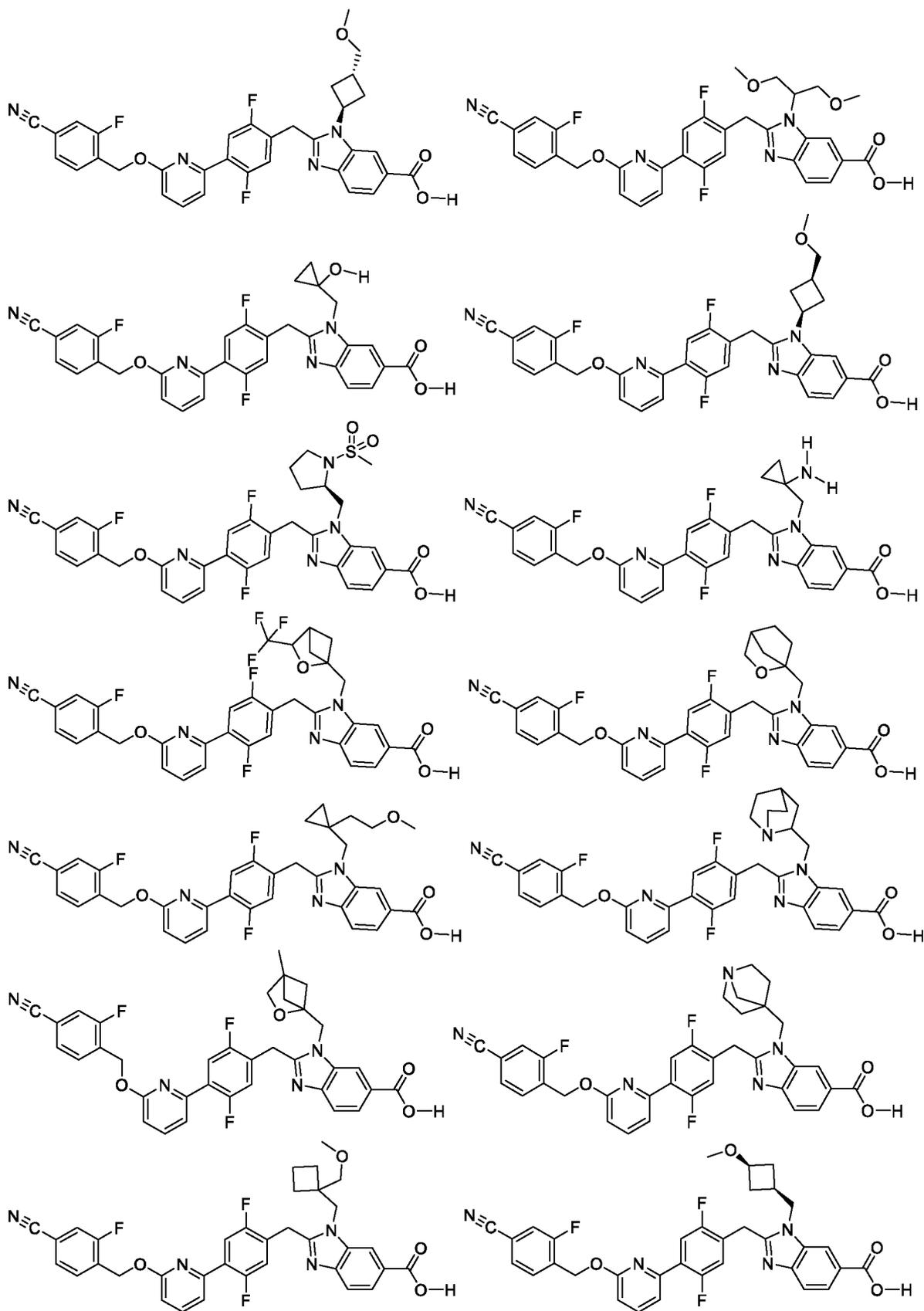
5

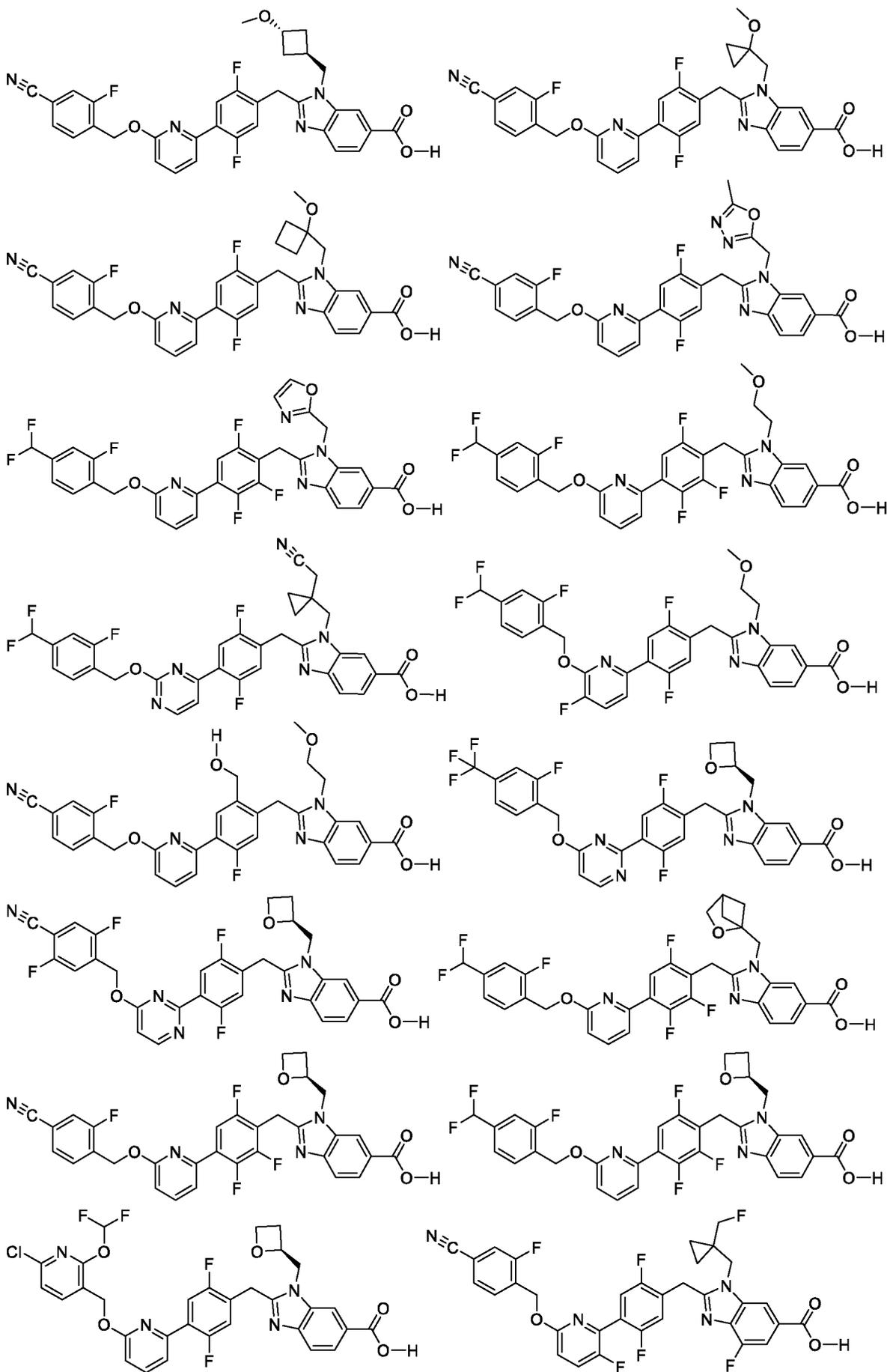


5

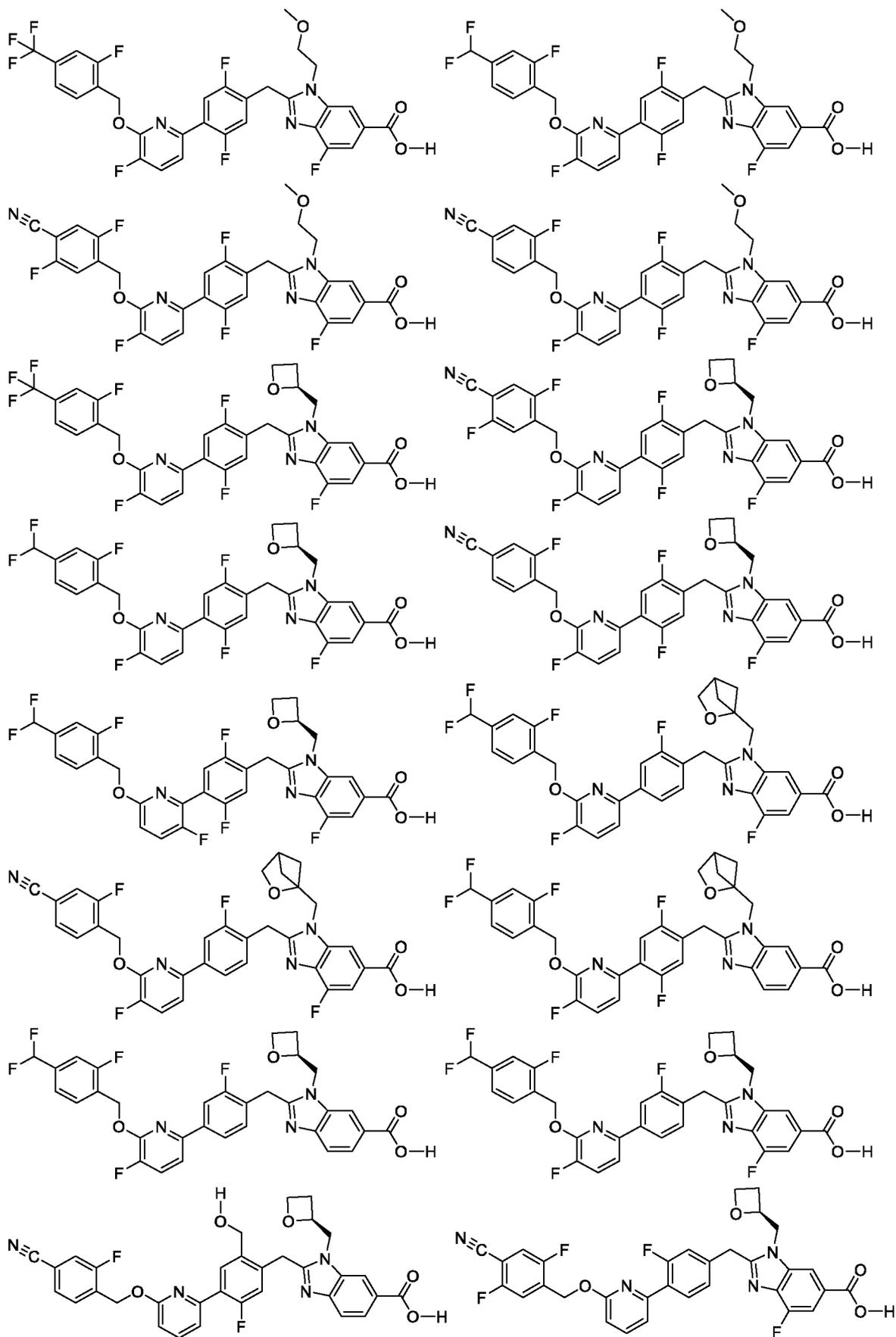


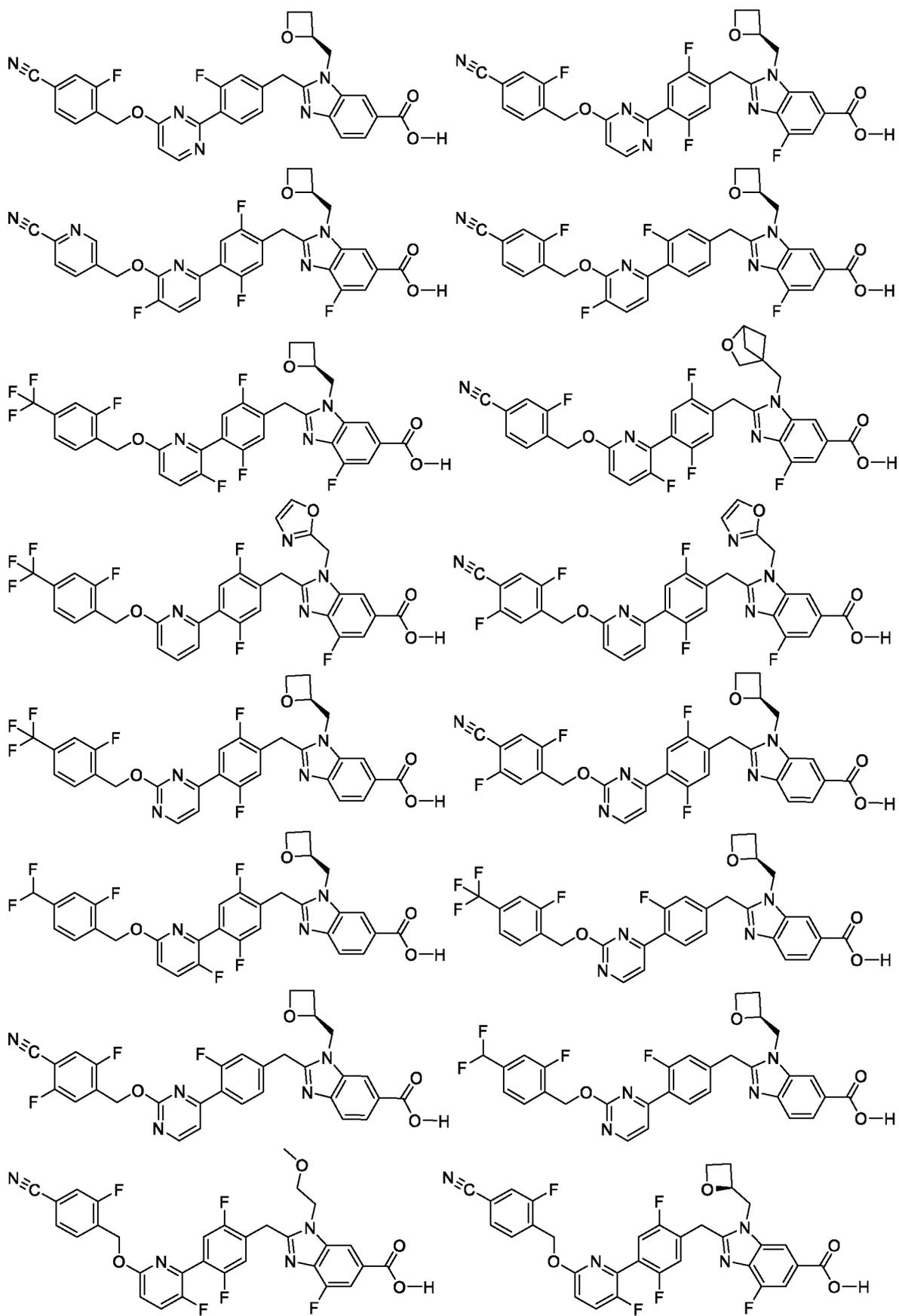
5

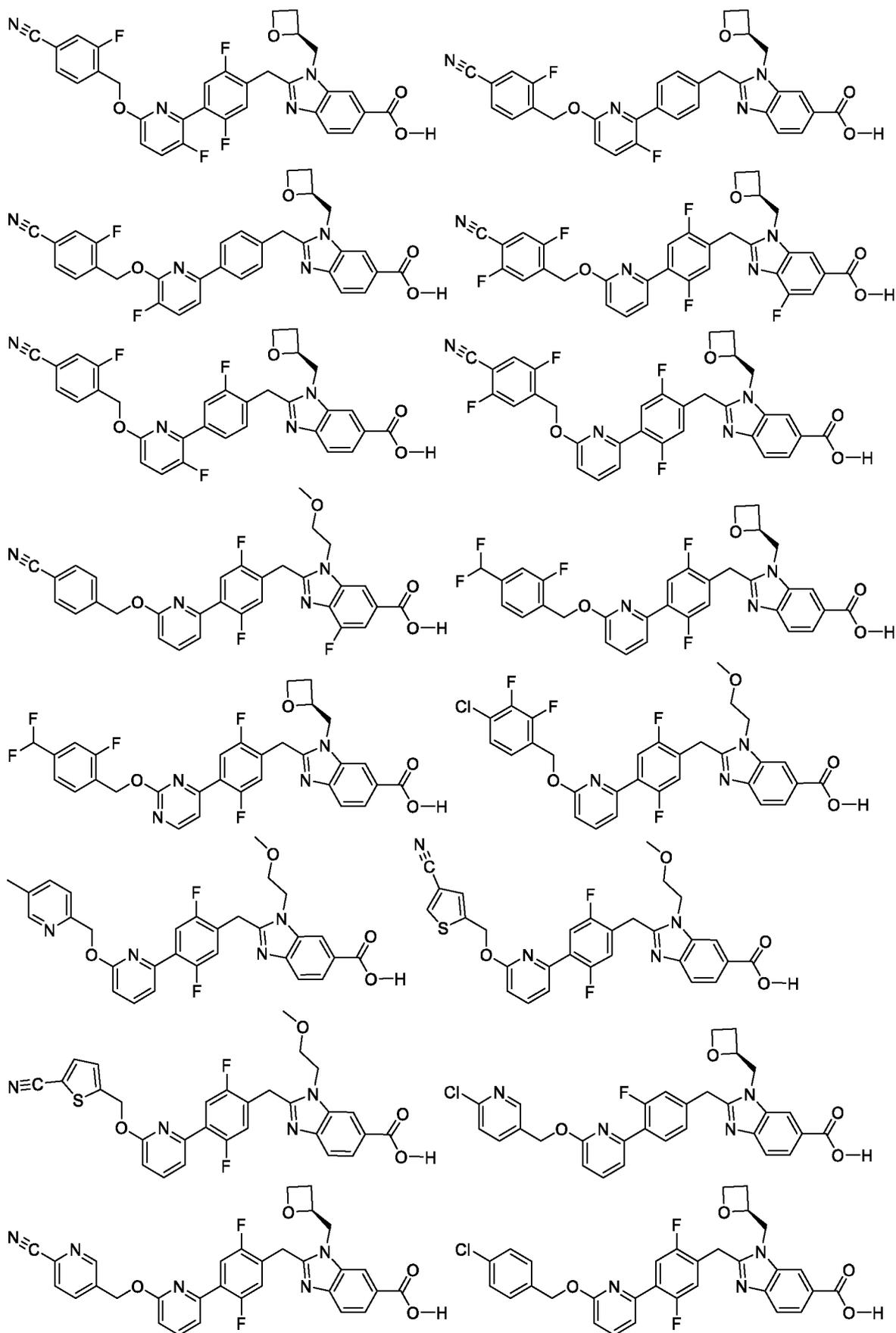




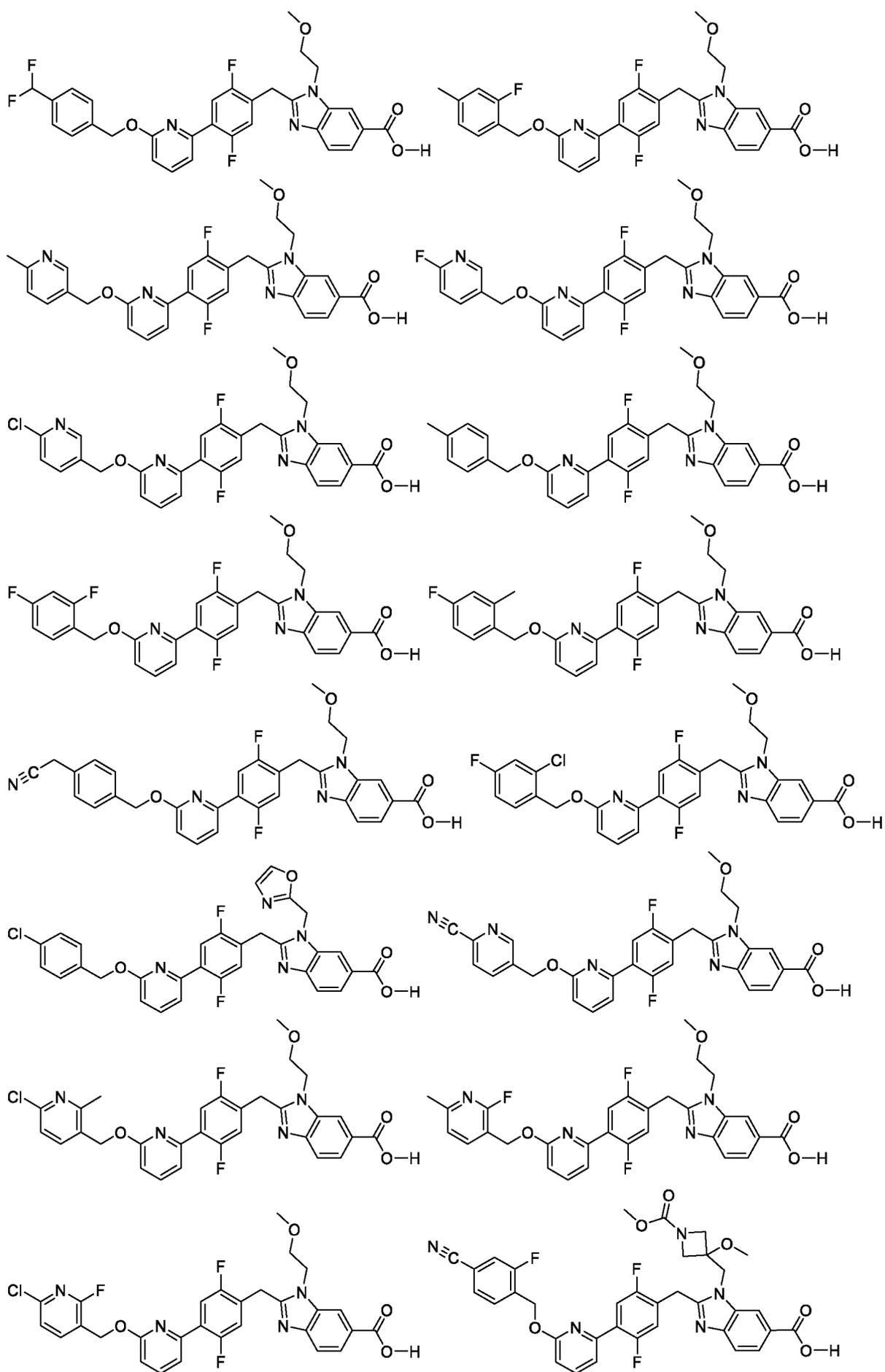
5



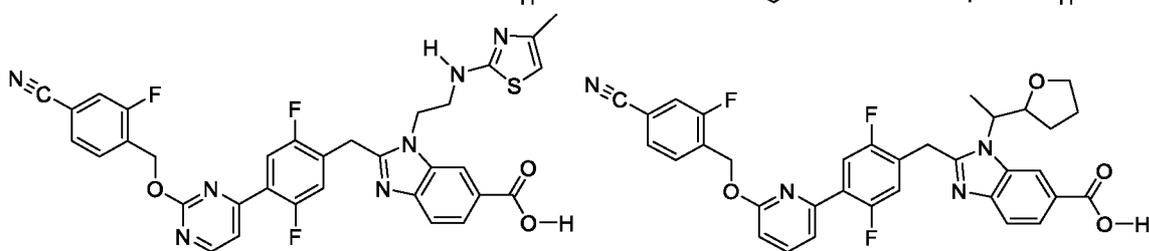
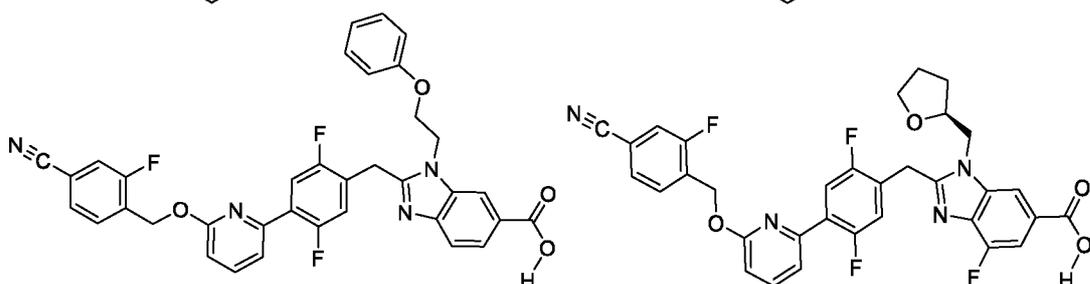
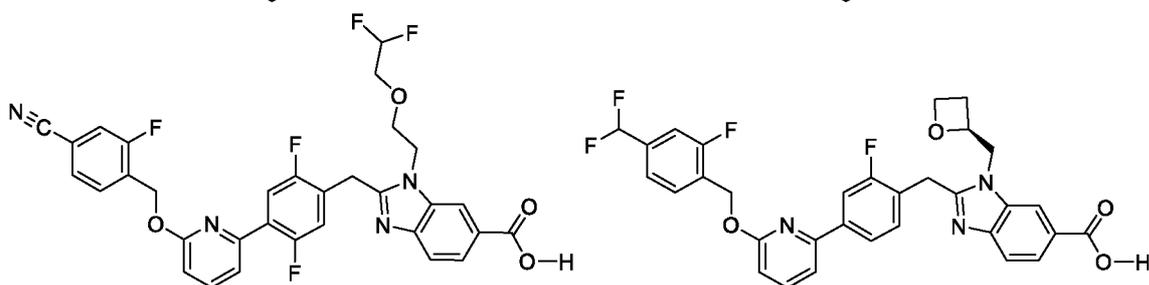
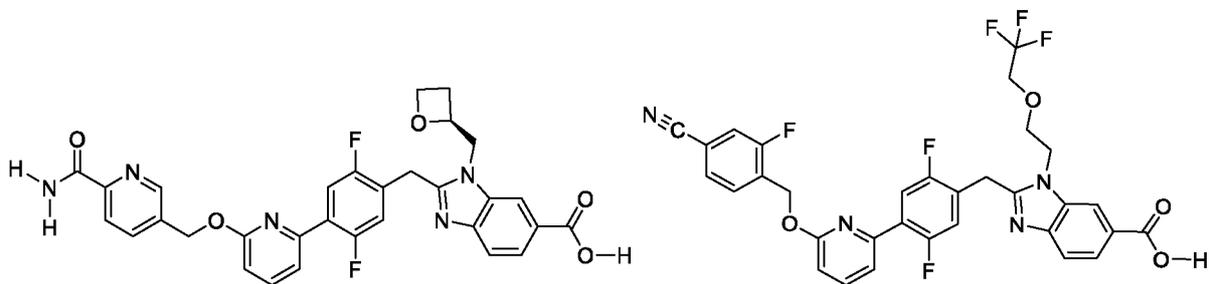
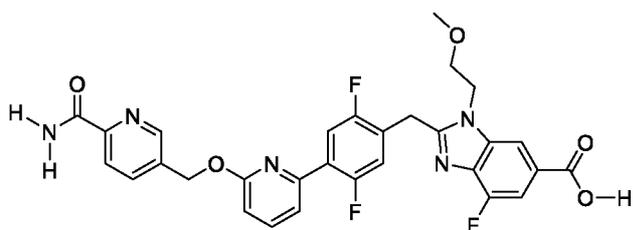




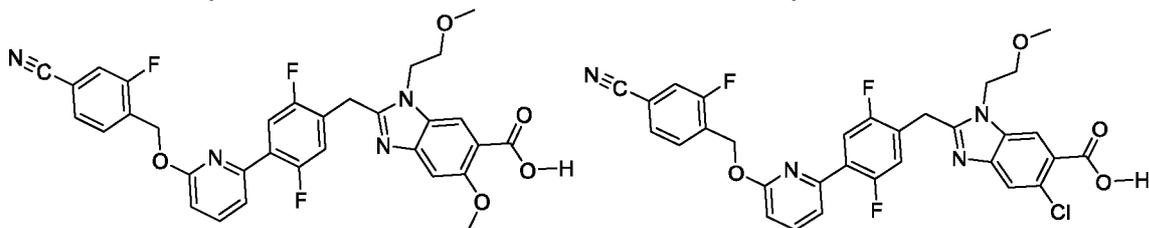
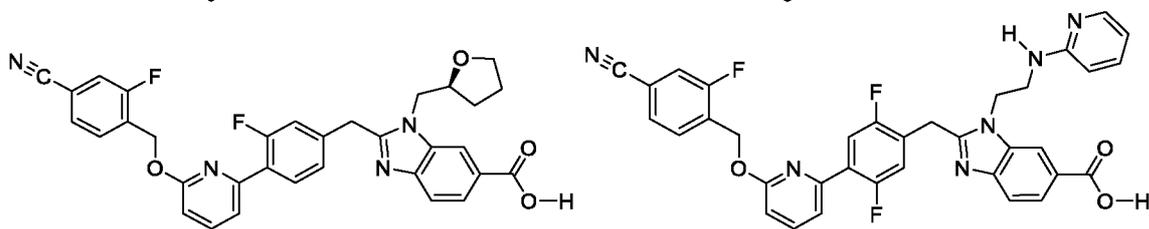
5

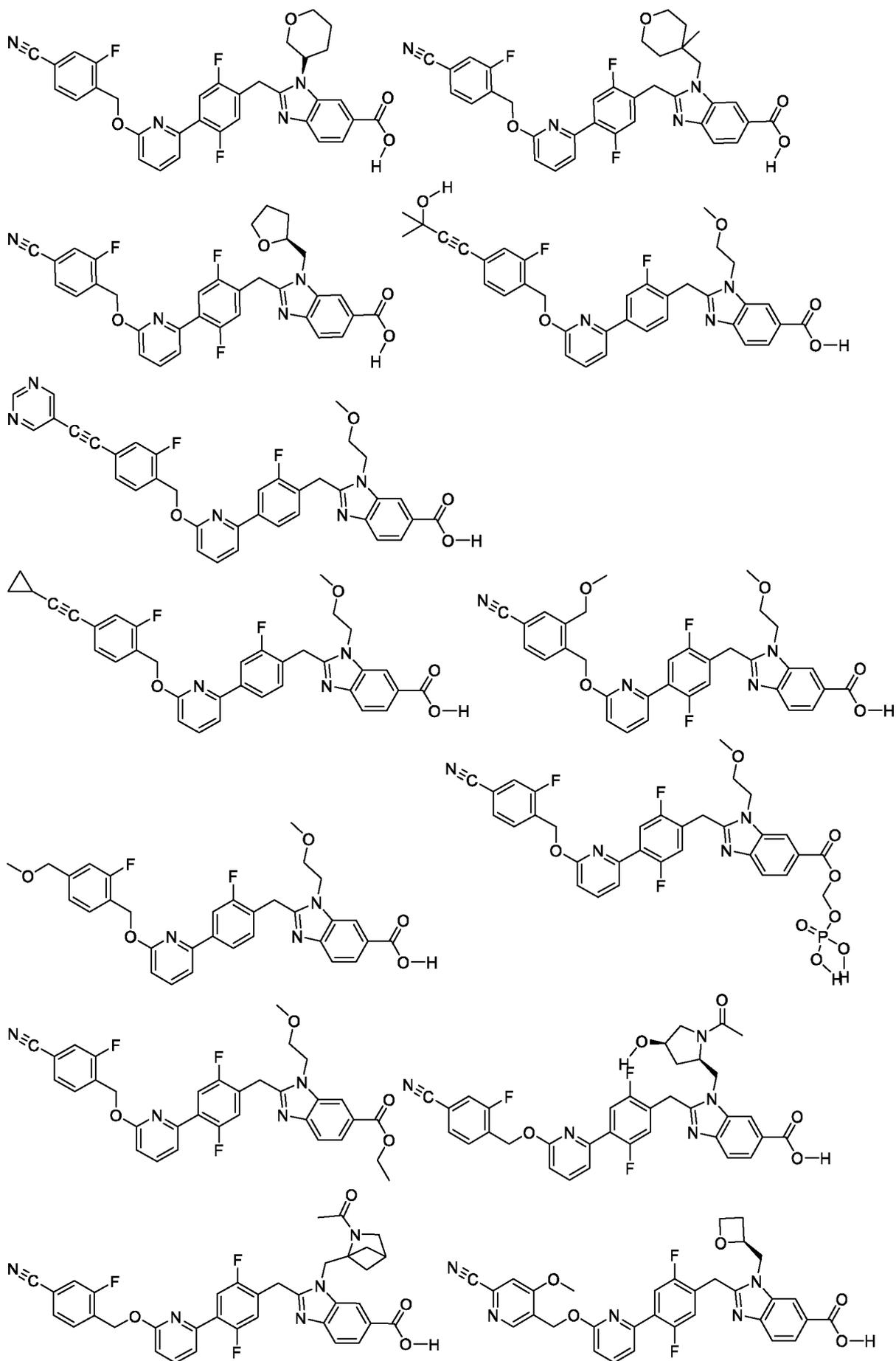


5

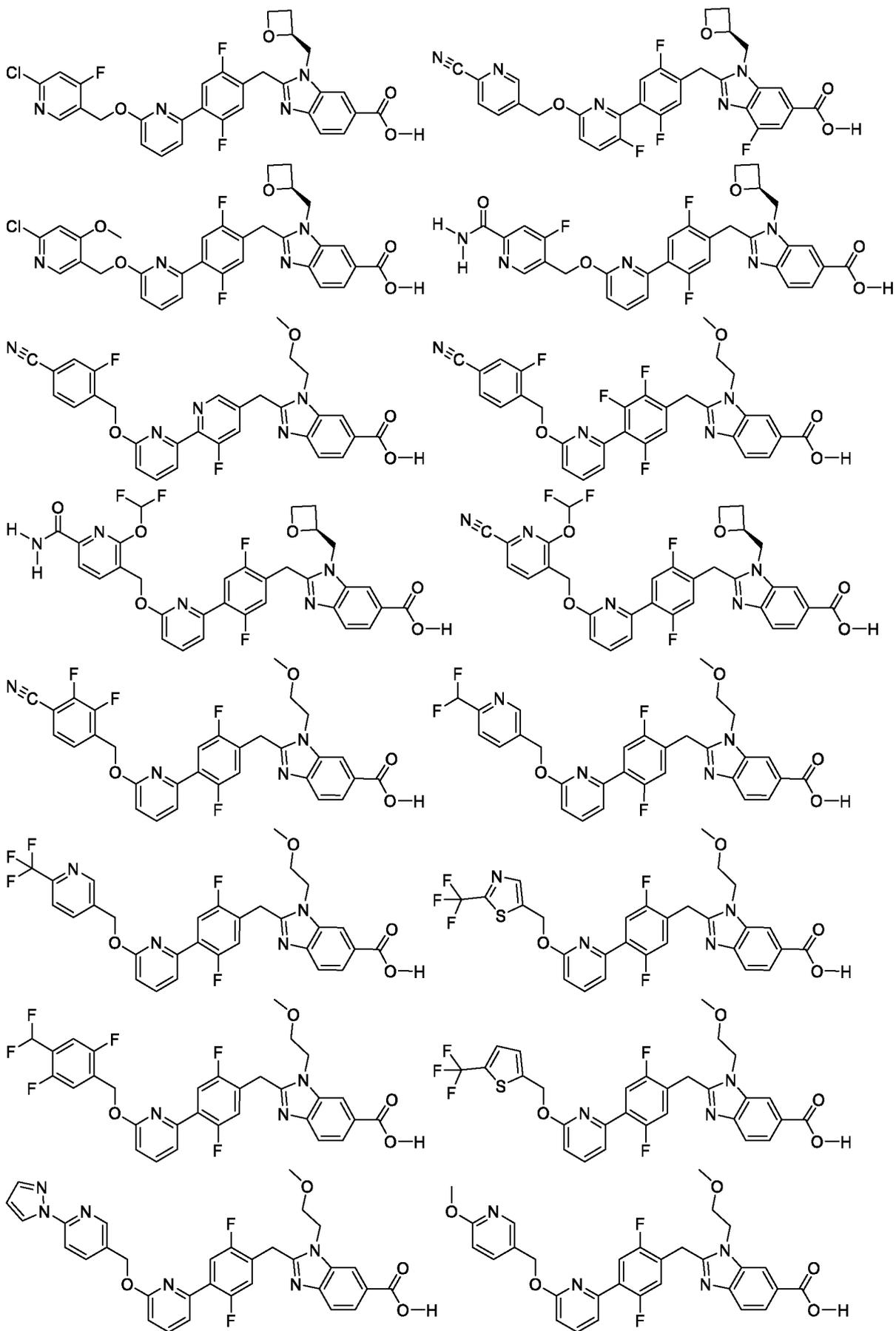


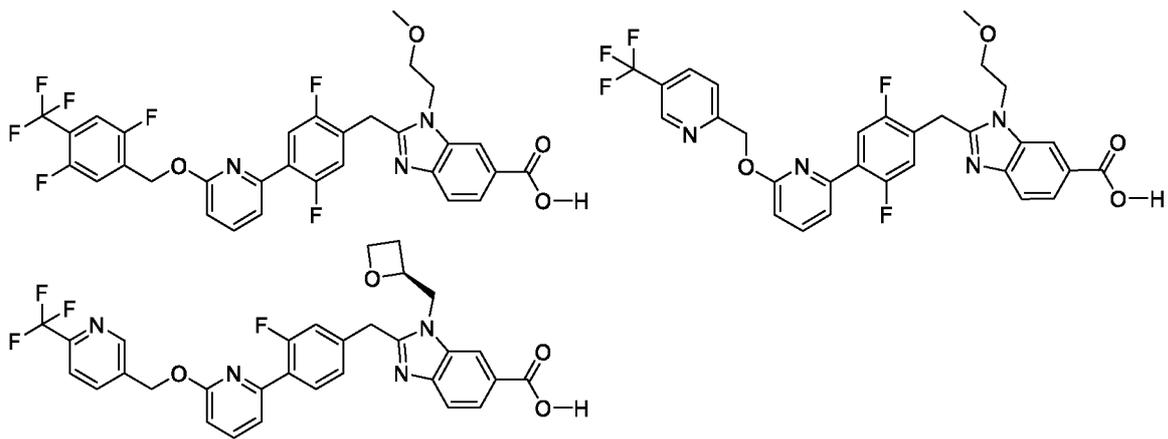
5



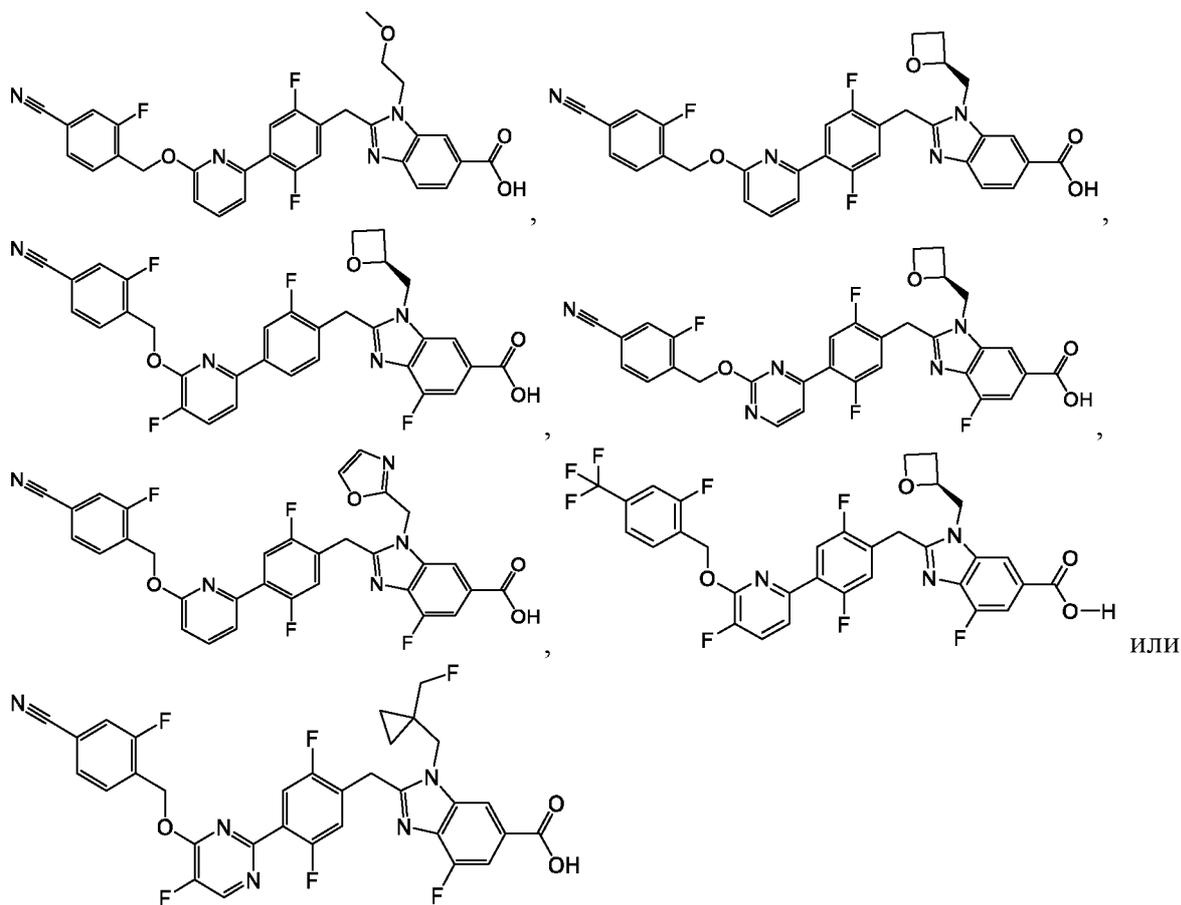


5





В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I-A-1) или  
 5 другой формулы, описанной в настоящем документе, указанное соединение имеет  
 структуру:



10

Также в настоящем документе раскрыты продукты метаболизма *in vivo*  
 соединений, описанных в настоящем документе, в той мере, в какой такие продукты  
 являются новыми и неочевидными по сравнению с предшествующим уровнем техники.  
 Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления,  
 15 восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т. п. вводимого соединения,

прежде всего вследствие ферментативных процессов. Соответственно, включены новые и неочевидные соединения, полученные способом, включающим контакт соединения с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения продукта его метаболизма. Такие продукты обычно идентифицируют путем приготовления соединения, меченного радиоактивным изотопом (например,  $^{14}\text{C}$  или  $^3\text{H}$ ), и введения его парентерально в обнаруживаемой дозе (например, более чем примерно 0, 5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, предоставляя достаточное время для метаболизма (обычно от 30 секунд до 30 часов) и выделяя продукты его превращения из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты могут быть легко выделены, поскольку они являются мечеными (другие выделяют с помощью антител, способных связывать эпитопы, сохранившиеся в метаболите). Структуры метаболитов определяют обычным способом, например, анализом МС или ЯМР. Как правило, анализ метаболитов можно осуществлять таким же образом, как традиционные исследования метаболизма лекарственного средства, хорошо известные специалистам в данной области. Продукты конверсии, если только они не обнаруживаются *in vivo*, могут быть полезны в диагностических анализах терапевтического дозирования соединений, даже если они не обладают собственной активностью GLP-1R.

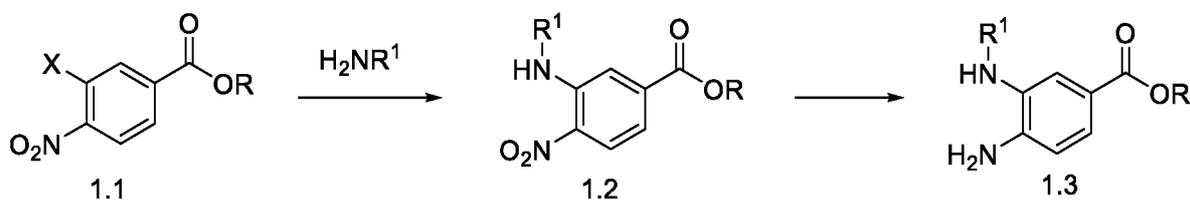
Известны рецепты и методы определения стабильности соединений в жидкости, имитирующей желудочно-кишечные секреты. Здесь соединения определяются как стабильные в желудочно-кишечном тракте, если при инкубации в искусственном кишечном или желудочном соке в течение 1 часа при 37 °С удаляется менее чем примерно 50 мольных процентов защищенных групп. Тот факт, что соединения стабильны в желудочно-кишечном тракте, не означает, что они не могут гидролизироваться *in vivo*. Пролекарства, как правило, стабильны в пищеварительной системе, но могут в значительной степени гидролизироваться до исходного лекарственного средства в просвете пищеварительного тракта, печени, легких или другом метаболическом органе или внутри клеток в целом. В контексте настоящего документа под пролекарством понимается соединение, химически разработанное для эффективного высвобождения исходного лекарственного средства после преодоления биологических барьеров при пероральной доставке.

### III. Способы получения соединений

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены любым способом, известным в данной области. Следующие примеры общих способов

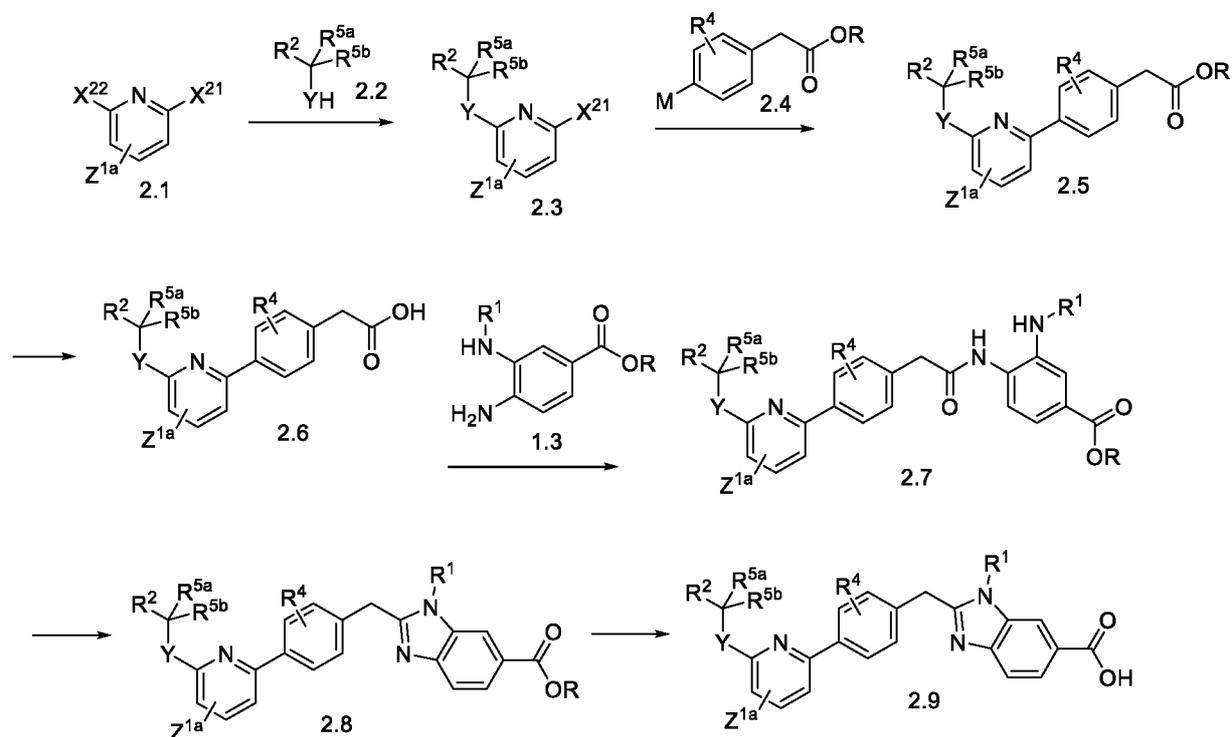
иллюстрируют пути, которые можно использовать для получения соединения по данному изобретению.

### Схема 1



5 Промежуточное соединение 1. 3 можно собрать путем взаимодействия амина с промежуточным соединением 1. 1, где X представляет собой галоген, а R представляет собой алкил, алкиларил или арил в присутствии подходящего основания (например, DIPEA, KOtBu и т. д.) с получением промежуточного соединения 1. 2. Промежуточное соединение 1. 2 может быть преобразован в промежуточное соединение 10 1. 3 с использованием подходящих восстановительных условий (например, H<sub>2</sub> и Pd/C, Fe и HCl и т. д.).

### Схема 2

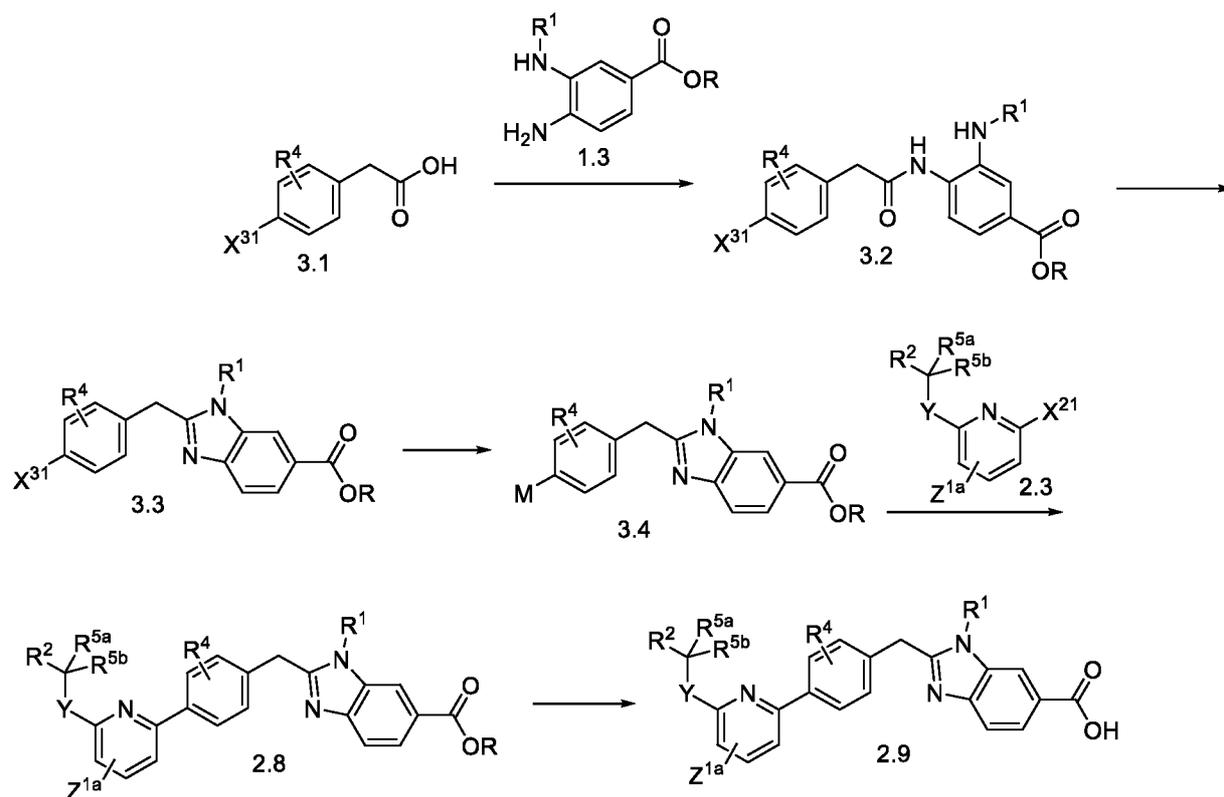


15 Соединения формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I), имеющие структуру соединения формулы 2. 9 можно собрать, сначала соединив промежуточное соединение 2. 1, где каждый из X<sup>21</sup> и X<sup>22</sup> представляет собой уходящую группу, например, галоген, такой как Cl или Br, с гетероатомом, содержащим промежуточное соединение 2.

2 (где Y = O, NH или S) с использованием либо подходящего основания (например, DIPEA, KOtBu и т. д.), либо перекрестного связывания, опосредованного металлом, с использованием подходящего палладиевого катализатора с получением промежуточного соединения 2. 3 (схема 2). Промежуточное соединение 2. 4 (где M = Li, MgBr, MgCl или MgI, приобретаемые на рынке или полученные в результате металлирования соответствующего галогенида) можно комбинировать с промежуточным соединением 2. 3 с использованием подходящего палладиевого катализатора для доставки промежуточного соединения 2. 5. После превращения в кислотное промежуточное соединение 2. 6 с использованием стандартных условий (например, LiOH, LiI и пиридин и т. д.), промежуточное соединение 1. 3 можно добавить, используя стандартные условия образования амидной связи (например, DIPEA с HATU и т. д.), чтобы получить промежуточное соединение 2. 7, которое, в свою очередь, можно преобразовать в соответствующий бензимидазольное промежуточное соединение 2. 8 под действием кислотного катализатора (например, HCl, AcOH и т. д.). Это промежуточное соединение можно превратить в соединение формулы (IA-1), (IA-2) и/или формулы (I) с использованием стандартных условий гидролиза эфира (например, LiOH, LiI и пиридин и т. д.).

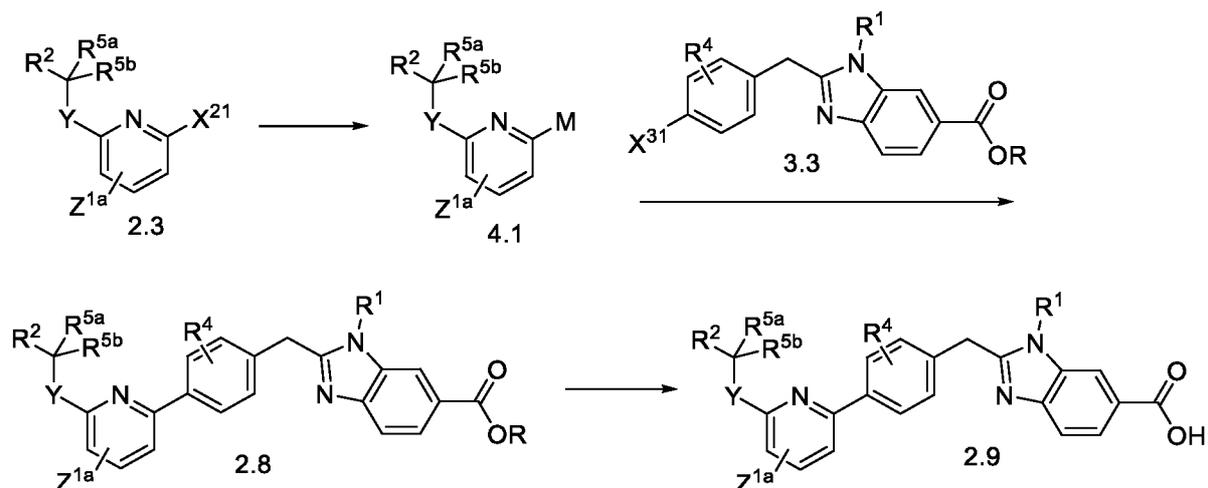
Хотя приведенная выше схема 2 проиллюстрирована с использованием промежуточного соединения 2 1 в качестве дигалопиридина, любое исходное дигалогенированное кольцо A может быть использовано для получения аналогичного соединения формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I).

### Схема 3



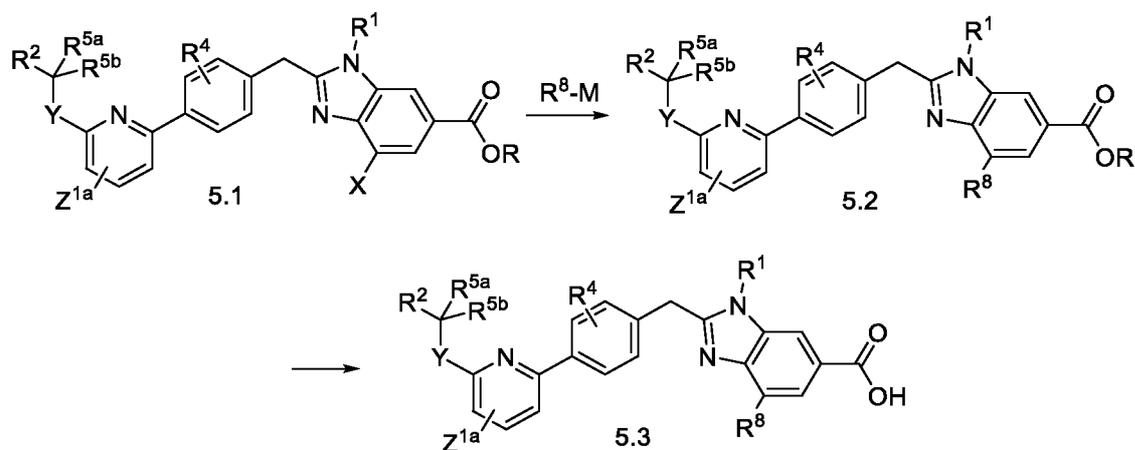
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 2. 9 можно собрать сначала посредством комбинации промежуточного соединения 3. 1 (где X<sup>31</sup> представляет собой Cl, Br или I) с промежуточным соединением 1. 3 (где R = алкил, алкиларил или арил) в стандартных условиях образования амидной связи, например DIPEA с HATU и т. д. (схема 3). Обработка подходящим кислотным катализатором (например, HCl, AcOH и т. д.) может дать промежуточное соединение 3. 3. Замена галоген-металла –X<sup>31</sup> на –M может быть достигнута с использованием подходящего реагента (например, iPrMgBr и т. д.) или сочетания переходного металла с использованием подходящего палладиевого катализатора и источника металла (например, B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>, Bu<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub> и т. д.) с получением промежуточного соединения 2. 8, которое можно превратить в соединение формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I), используя стандартные условия гидролиза сложного эфира (например, LiOH, LiI и пиридин и т.д.).

#### Схема 4



В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы 2.9 может быть образовано путем первого преобразования промежуточного соединения 2.3 в металлизированный вариант промежуточного соединения 4.1 с использованием подходящего палладиевого катализатора и источника металла, например, B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>, Bu<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub> и т. д. (схема 4). Промежуточное соединение 4.1 может быть соединено с промежуточным соединением 3.3 с использованием подходящего палладиевого катализатора для доставки промежуточного соединения 2.8, которое затем может быть преобразовано в соединение формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I) с использованием стандартных условий гидролиза сложного эфира, например LiOH, LiI и пиридин и т. д.

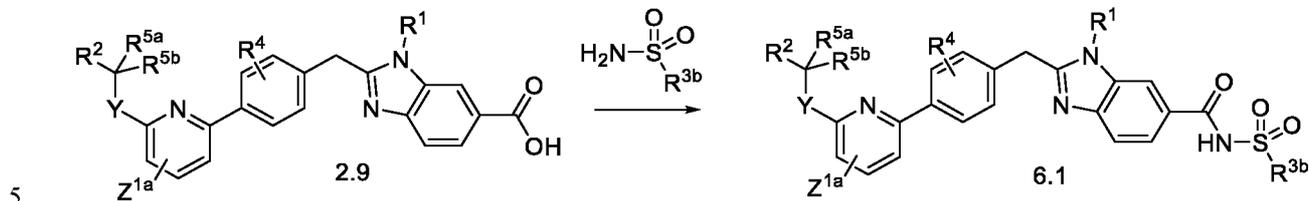
#### Схема 5



Соединение формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 5.3 можно собрать посредством первого связывания с галогеном -X (где X представляет собой Cl, Br или I) промежуточного соединения 5.1 с использованием подходящего партнера по связыванию и палладиевого катализатора для

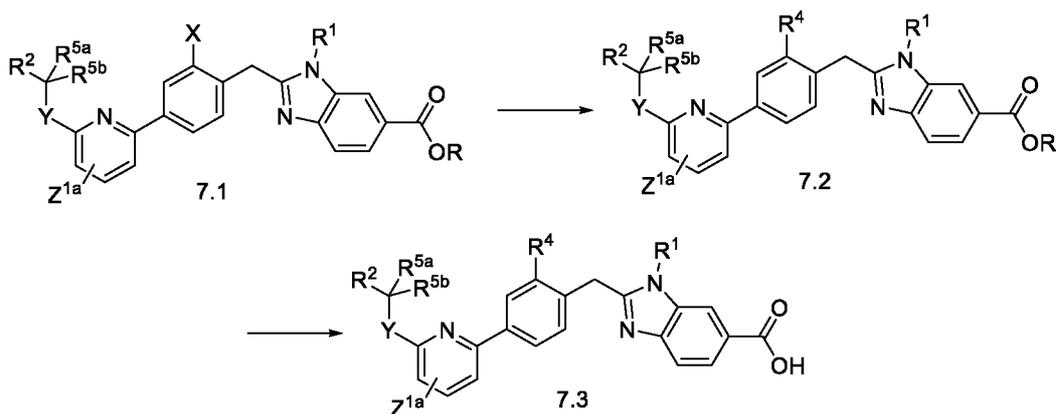
доставки промежуточного соединения 5. 2, которое может быть преобразовано в соединение формулы 5. 3 с использованием стандартных условий гидролиза сложного эфира, например, LiOH, LiI и пиридин и т. д. (схема 5).

### Схема 6



Соединение формулы (I-a-1), (I-a-2) и/или формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 6.1, может быть получено посредством реакции промежуточного соединения 2.9 с сульфонамидом в подходящих условиях связывания (например, EDC и DMAP и т. д.) (схема 6).

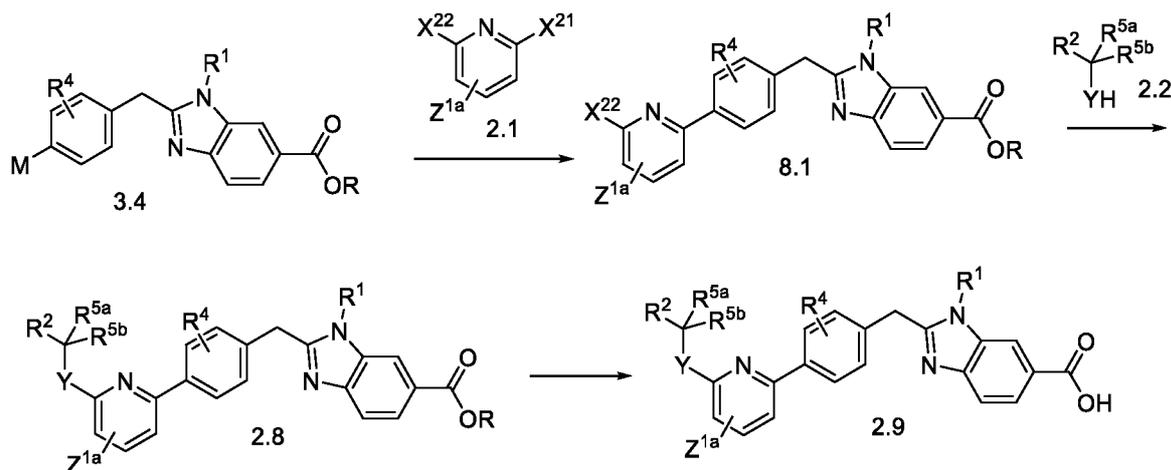
### 10 Схема 7



Соединение формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 7.3 можно собрать сначала посредством связывания с галогеном –X промежуточного соединения 7.1 с использованием подходящего партнера по связыванию и палладиевого катализатора для доставки промежуточного соединения 7.2, которое может быть преобразовано в соединение формулы 7.3 с использованием стандартных условий гидролиза сложного эфира (например, LiOH, LiI и пиридин и т. д.) (схема 7).

15

## Схема 8



Соединение формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 2. 9 можно собрать сначала посредством перекрестного связывания промежуточного соединения 3. 4 с промежуточным соединением 2. 1 с использованием подходящего катализатора на основе переходного металла (например, палладий и т. д.) (схема 8). Затем оно может быть связано с гетероатомом, содержащим промежуточное соединение 2. 2 (где Y = O, N или S) с использованием либо подходящего основания (например, DIPEA, KOtBu и т. д.), либо перекрестного связывания, опосредованного металлом, с использованием подходящего палладиевого катализатора с получением промежуточного соединения 2. 8. Промежуточное соединение 2. 8 может быть преобразовано в соединение формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I), имеющей структуру соединения формулы 2. 9 с использованием стандартных условий гидролиза сложного эфира (например, LiOH, LiI и пиридин и т. д.).

## 15 IV. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению (например, соединение формулы (IA-1), (IA-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id)) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I), (IA-1) и/или (IA-2) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, как более подробно изложено ниже.

25 Фармацевтические композиции, содержащие описанные здесь соединения или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены с одним или

несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые могут быть выбраны в соответствии с обычной практикой. Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, включая глиданты, наполнители, связующие вещества и т. п. Водные композиции могут быть приготовлены в стерильной форме и, когда они  
5 предназначены для доставки путем введения, отличного от перорального, обычно могут быть изотоническими. В некоторых вариантах осуществления композиции могут содержать наполнители, такие как те, что указаны в Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6-е издание, Американская ассоциация фармацевтов, 2009 г. Эксципиенты могут включать аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты,  
10 хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстрин, гидроксиалкилцеллюлоза, гидроксиалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и т. п. В некоторых вариантах осуществления композиция представлена в виде твердой лекарственной формы, включая твердую пероральную лекарственную форму.

Композиции включают те, которые подходят для различных путей  
15 введения, включая пероральное введение. Композиции могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Такие способы включают стадию связывания активного ингредиента (например, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической соли) с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми  
20 вспомогательными веществами. Композиции могут быть приготовлены однородным и тесным соединением активного ингредиента с жидкими эксципиентами или тонкоизмельченными твердыми эксципиентами или обоими, а затем, при желании, формованием продукта. Способы и составы обычно можно найти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia,  
25 Pa., 2006.

Композиции, описанные в настоящем документе, которые подходят для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц (стандартная лекарственная форма), включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента. В одном  
30 варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению представляет собой таблетку.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли вместе с фармацевтически приемлемым

эксципиентом и необязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут иметь любую форму, подходящую для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, могут быть приготовлены таблетки, пастилки, водные или  
5 масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько наполнителей, включая подсластители,  
10 ароматизаторы, красители и консерванты, для обеспечения приятного вкуса. Таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток, являются приемлемыми. Эти эксципиенты могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция или натрия, лактоза, моногидрат лактозы,  
15 кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или аравийская камедь, и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть  
20 покрыты известными способами, включая микрокапсулирование, для замедления дезинтеграции и адсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода времени. Например, можно использовать материал с временной задержкой, такой как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина, отдельно или с воском.

25                   Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от предполагаемого субъекта лечения и способа введения. Например, в некоторых вариантах осуществления лекарственная форма для перорального введения человеку может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного вещества,  
30                   приготовленного с подходящим и удобным количеством фармацевтически приемлемого эксципиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент варьируется от примерно 5 до примерно 95% от общей массы композиции (масса:масса).

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в одном варианте, не содержит агента, влияющего на скорость метаболизма активного ингредиента. Таким образом, понятно, что композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению в одном аспекте, не содержат агента, который мог бы повлиять (например, замедлить, затруднить или затормозить) метаболизм соединения по настоящему изобретению или любого другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением по настоящему изобретению. Также следует понимать, что любые из способов, наборов, готовых изделий и т. п., подробно описанных здесь в одном аспекте, не содержат агента, который мог бы повлиять (например, замедлить, затруднить или затормозить) метаболизм соединения по настоящему изобретению или любой другой активный ингредиент, вводимый отдельно, последовательно или одновременно с соединением по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления описанные выше фармацевтические композиции предназначены для применения у человека или животного.

Кроме того, изобретение включает соединение по настоящему изобретению для введения в качестве отдельного активного ингредиента фармацевтически приемлемой композиции, которую можно приготовить обычными способами, известными в данной области, например, путем связывания активного ингредиента с фармацевтически приемлемым, терапевтически инертным органическим и/или неорганическим носителем или эксципиентом, или путем смешивания с ними.

В одном аспекте в настоящем документе предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению в качестве второго или другого активного ингредиента, обладающего синергетическим эффектом с другими активными ингредиентами в известных лекарственных средствах, или введение соединения по настоящему изобретению вместе с такими лекарственными средствами.

Соединение по настоящему изобретению также можно использовать в форме пролекарства или другой соответствующим образом модифицированной формы, которая высвобождает активный ингредиент *in vivo*.

## **V. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ**

Соединения по настоящему изобретению (также называемые здесь активными ингредиентами) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие пути введения включают пероральный, ректальный,

назальный, местный (включая буккальный и подъязычный), чрескожный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, внутриопухолевый, интратекальный и эпидуральный) и т. п. Следует понимать, что предпочтительный маршрут может варьироваться, например, в зависимости от состояния  
5 получателя. Преимущество некоторых описанных в настоящем документе соединений состоит в том, что они биодоступны при пероральном введении и их можно вводить перорально.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить индивидууму в соответствии с эффективным режимом дозирования в течение желаемого периода  
10 времени или продолжительности, например, по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев или дольше. В одном варианте соединения вводят ежедневно или периодически в течение всей жизни индивидуума.

Дозировка или частота дозирования соединения по настоящему  
15 изобретению может быть скорректирована в течение курса лечения на основании решения лечащего врача.

Соединение можно вводить субъекту (например, человеку) в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят один раз в день.

Соединение можно вводить любым подходящим путем и средствами,  
20 такими как пероральное или парентеральное (например, внутривенное) введение. Терапевтически эффективные количества соединения могут включать от около 0, 00001 мг/кг массы тела в сутки до около 10 мг/кг массы тела в сутки, от около 0, 0001 мг/кг массы тела в сутки до около 10 мг/кг массы тела в сутки, или от около 0, 001 мг/кг массы тела в сутки до около 1 мг/кг массы тела в сутки, или от около 0, 1 мг/кг массы тела в  
25 сутки до около 1 мг/кг массы тела в сутки, или от около 0, 05 мг/кг массы тела в сутки до около 0, 5 мг/кг массы тела в сутки, или от около 0, 3 мг до около 30 мг в сутки, или от около 30 мг до около 300 мг в сутки.

Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами в любой дозировке  
30 соединения по настоящему изобретению (например, от 1 мг до 1000 мг соединения). Терапевтически эффективные количества могут включать от примерно 1 мг на дозу до примерно 1000 мг на дозу, например, от примерно 50 мг на дозу до примерно 500 мг на дозу, или например, от примерно 100 мг на дозу до примерно 400 мг на дозу, или

например, от примерно 150 мг на дозу до примерно 350 мг на дозу или, например, от примерно 200 мг на дозу до примерно 300 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения по настоящему изобретению составляют примерно 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 или примерно 500 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения по настоящему изобретению составляют примерно 100 мг на дозу или примерно 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450 или примерно 500 мг на дозу. Разовую дозу можно вводить ежечасно, ежедневно или еженедельно. Например, разовую дозу можно вводить один раз каждые 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 ч или один раз каждые 24 часа. Разовую дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или один раз в 7 дней. Разовую дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3 или один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления разовая доза может быть введена один раз в неделю. Разовую дозу можно также вводить один раз в месяц.

Наборы, которые содержат соединение по настоящему изобретению, или его энантиомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, содержащую любое из вышеперечисленного, также включены в настоящее изобретение. В одном варианте осуществления набор дополнительно включает инструкции по применению. В одном аспекте набор включает соединение изобретения или фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог и этикетку и/или инструкции по применению соединений при лечении по показаниям, например, заболевания или состояния, описанные в настоящем документе. В одном варианте осуществления наборов, содержащих соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, или от одного до трех, или от одного до четырех), предусмотрены дополнительные терапевтические агенты.

В настоящем документе также обеспечены изделия, которые включают соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог в приемлемом контейнере. Контейнер может представлять собой флакон, сосуд, ампулу, предварительно наполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

## **VI. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с

терапевтически эффективным количеством одного или нескольких (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство содержит ингибитор апоптотической сигнал-регулирующей киназы (ASK-1), агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR), агонист альфа-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (PPAR $\alpha$ ), рыбий жир, ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC) или антагонист TGF $\beta$ , или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство или комбинация терапевтических средств представляют собой ингибитор (n) АПФ, ингибитор 2-ацилглицерол-О-ацилтрансферазы 2 (DGAT2), ингибитор ацетальдегиддегидрогеназы, ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы, агонист адренергических рецепторов, белок синдрома Альстрема. 1(ALMS1)/ингибитор взаимодействия с альфа-белком РКС, агонист рецептора апелина, ингибитор диацилглицерол-О-ацилтрансферазы 2, агонист рецептора аденозина А3, антагонист рецептора аденозина А3, агонист рецептора адипонектина, стимулятор альдегиддегидрогеназы 2, ингибитор протеинкиназы АКТ, АМР-активируемые протеинкиназы (АМРК), активатор АМФ-киназы, ингибитор АТФ-цитрат-лиазы, стимулятор АМФ-активированной протеинкиназы, стимулятор эндотелиальной синтазы оксида азота, стимулятор НАД-зависимой деацетилазы сиртуин-1, антагонист адренергических рецепторов, агонист андрогеновых рецепторов, агонист амилиновых рецепторов, антагонист рецептора АТ-1 ангиотензина II, модулятор белка аутофагии, ингибиторы аутотаксина, ингибитор рецептора тирозинкиназы Ax1, стимулятор белка Вах, ингибитор бета-катенина, биоактивный липид, агонист кальцитонина, модулятор каннабиноидного рецептора, ингибитор каспазы, стимулятор каспазы-3, ингибитор катепсина, ингибитор кавеолина 1, антагонист рецептора ССК, ингибитор гена CCL26, антагонист хемокина CCR2, антагонист хемокина CCR2, антагонист рецептора ангиотензина II АТ-1, антагонист хемокина CCR3, антагонист хемокина CCR5, антагонист CD3, модулятор белка, содержащие домен железа-серы CDGSH, ингибитор хитиназы, стимулятор хлоридных каналов, ингибитор хитотриозидазы 1, ингибитор CNR1, ингибитор лиганда фактора роста соединительной ткани, ингибитор циклина D1, ингибитор цитохрома P450 7A1, ингибитор DGAT1/2, ингибитор диацилглицерол-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), ингибитор цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), антагонист хемокинов CXCR4, ингибитор дигидроцерамид-дельта-4-десатуразы, ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, ингибитор дипептидилпептидазы IV, модулятор эндосиалина, ингибитор лиганда эотаксина, модулятор белков внеклеточного матрикса, агонист фарнезоидного рецептора X, ингибиторы синтазы жирных кислот, агонист

рецептора FGF1, лиганды фактора роста фибробластов (FGF-15, FGF-19, FGF-21), ингибитор белка активации фибробластов, агонист рецептора свободных жирных кислот 1, галектин-3 ингибитор, альфа-подобный агонист рецептора семейства GDNF, агонист рецептора глюкагона, агонист глюкагоноподобного пептида 1, антагонист

5 глюкостероидного рецептора, ингибитор глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназы, агонист рецептора 1 желчной кислоты, связанный с G-белком, рецептор-119, связанный с G-белком агонист, антагонист рецептора 84, связанного с G-белком, модулятор Hedgehog (Hh), ингибитор протеазы NS3 вируса гепатита С, модулятор ядерного фактора 4 альфа гепатоцитов (HNF4A), модулятор фактора роста гепатоцитов, ингибитор деацетилазы

10 гистонов, модулятор STAT-3, ингибитор редуктазы HMG CoA, ингибитор гена HSD17B13, 5-HT 2a антагонист рецептора, ингибитор гидролазы, ингибитор индуцируемого гипоксией фактора-2 альфа, агонист IL-10, антагонист IL-17, агонист IL-22, ингибитор котранспортера желчных кислот и натрия в подвздошной кишке, сенсibilизатор к инсулину, агонист лиганда инсулина, агонист рецептора инсулина,

15 модулятор интегрин, антагонист интегрин, антагонист интегрин альфа-V/бета-1, антагонист интегрин альфа-V/бета-6, ингибитор киназы 4, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), агонист рецептора IL-6, ингибитор лиганда интерлейкина 17, ингибитор тирозинкиназы Jak2, Jun N-концевой ингибитор киназы-1, Kelch-подобный модулятор ECH-ассоциированного белка 1, ингибитор кетогексокиназы

20 (КНК), стимулятор Klotho beta, ингибитор лейкотриен-A4-гидролазы, ингибитор 5-липоксигеназы, ингибитор липопротеинлипазы, рецептор X печени, стимулятор гена LPL, антагонист рецептора лизофосфатидата-1, ингибитор гомолога 2 лизилоксидазы, обратные агонисты LXR, модулятор маннозного рецептора 1 макрофагов, ингибитор матриксных металлопротеиназ (MMPs), белок MEKK-5 ингибитор киназы, антагонист

25 рецептора-1 MCH, ингибитор мембранной медь-аминоксидазы (VAP-1), ингибитор метионин-аминопептидазы-2, модулятор метил-CpG-связывающего белка 2, антагонист микроРНК-132 (миР-132), ингибитор микроРНК-21 (миР-21), митохондриальный разобщитель, ингибитор киназы-3 смешанного происхождения, ингибитор белкового домена 2 подвижных спермиев, стимулятор основного белка миелина, ингибитор

30 белкового домена 3 NACHT LRR PYD (NLRP3), стимулятор сиртуина NAD-зависимой деацетилазы, ингибитор NADPH-оксидазы (NOX), ингибитор гена NFE2L2, агонист рецептора 1 никотиновой кислоты, антагонист мю-опиоидного рецептора, стимулятор пуринорецепторов P2Y13, стимулятор фактора 2, связанный с ядерным эритроидом 2, модуляторы ядерных рецепторов, P2X7 puri модулятор норецепторов, агонист рецептора

35 PACAP типа I, ингибитор ФДЭ-3, ингибитор ФДЭ-4, ингибитор ФДЭ-5, бета-модулятор

рецептора PDGF, стимулятор фенилаланингидроксилазы, ингибитор фосфолипазы С, ингибитор фосфодиэфиргидролазы, агонист PPAR-альфа, агонист PPAR-дельта, агонист PPAR-гамма, ингибитор пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибитор гена PNPLA3, гамма-модулятор PPAR, антагонист активируемого протеазой рецептора-2, 5 модулятор протеинкиназы, модулятор гомолога белка NOV, ингибитор гена PTGS2, ингибитор ренина, ингибитор взаимодействия резистин/CAP1 (белок 1, ассоциированный с аденилатциклазой), ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы, снитрозоглутатионредуктаза (GSNOR) ингибитор фермента, ингибитор натрий-глюкозного транспортера-2, ингибитор сфинголипид-дельта-4-десатуразы DES1, 10 ингибитор фактора транскрипции SREBP, ингибитор STAT-1, ингибитор стеароил-КоА-десатуразы-1, ингибитор STK25, супрессор стимулятора цитокиновой сигнализации-1, супрессор стимулятора цитокиновой сигнализации-3, стимулятор теломеразы, модулятор гена TERT, ингибитор лиганда TGF бета (TGFB1), антагонист TNF, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), активируемая трансформирующим фактором роста  $\beta$  киназа 1 15 (TAK1), бета-агонист рецептора гормона щитовидной железы, антагонист TLR-4, ингибитор трансклутаминазы, модулятор рецептора тирозинкиназы, модулятор GPCR, модулятор рецептора ядерного гормона, антагонист TLR-9 агонист, агонист VDR, модуляторы WNT или модулятор YAP/TAZ и ингибитор зоналина.

Не имеющие ограничительного характера примеры одного или более 20 дополнительных терапевтических агентов включают:

- ингибиторы ACE, такие как эналаприл;
- ингибиторы ацетальдегиддегидрогеназы, такие как ADX-629;
- ингибиторы ацетил-КоА карбоксилазы (ACC), такие как NDI-010976 (firigostat), DRM-01, гемкацен, GS-834356, PF-05175157, QLT-091382, PF-05221304;
- 25 - ингибиторы ацетил-КоА карбоксилазы/диацилглицерина О ацилтрансферазы 2, такие как PF-07055341;
- агонисты аденозинового рецептора, такие как CF-102 (namodenoson), CF-101, CF-502, CGS21680;
- антагонист рецептора аденозина А3, такой как FM-101;
- 30 - агонисты рецептора дипонектина, такие как ADP-355, ADP-399;
- антагонист адренергического рецептора, такой как бромоцитин, фенокомин, VI-0521

- стимуляторы альдегиддегидрогеназы 2, такие как FP-045;
- ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, воглибоза, акарбоза или миглитол);
- агонисты рецептора амилина/кальцитонина, такие как KBP-042, KBP-089;
- АМФ-активированные протеинкиназные стимуляторы, такие как C-455, PXL-770,  
5 O-304;
- активаторы АМФ-киназы/ингибиторы АТФ-цитратлиазы, такие как бемпедоевая кислота (ETC-1002, ESP-55016)
- АМФ-активированные стимуляторы протеинкиназы/эндотелиальной синтазы оксида азота/НАД-зависимой деацетилазы сиртуина-1, такие как NS-0200 (лейцин +  
10 метформин + силденафил);
- агонисты рецепторов андрогенов, такие как LPCN-1144, LPCN-1148, пролекарство тестостерона;
- антагонисты рецептора АТ-1 ангиотензина II, такие как ирбесартан; ингибиторы родственного ангиопозтину белка-3, такие как вупанорсен (IONIS-ANGPTL3-LRx);
- агонист рецептора Apeline, такой как CB-5064, MBT-2;  
15
- модуляторы белка аутофагов, такие как A-2906;
- ингибиторы аутоаксина (эктонуклеотид пирофосфатазы/фосфодиэстеразы 2 (NPP2 или ENPP2)), такие как FP10.47, PAT-505, PAT-048, GLPG-1690, X-165, PF-8380, TJC-0265, TJC-0316, AM-063, VBT-877;
- ингибиторы рецептора тирозинкиназы Axl, такие как бемцентиниб (BGB-324, R-  
20 428);
- стимуляторы белка Вах, такие как CBL-514;
- биоактивные липиды, такие как DS-102;
- модуляторы каннабиноидных рецепторов, такие как намацизумаб (нимацимаб),  
25 GWP-42004, REV-200, CRB-4001, INV-101, SCN-002;
- ингибиторы каспаз, такие как эмриказан;
- ингибиторы панкратепсина В, такие как VBY-376;
- ингибиторы панкратепсина, такие как VBY-825;
- антагонист рецептора ССК, такой как проглумид;

- ингибитор гена CCL26, такой как моседипимод, KDDF-201410-10
- антагонисты хемокинов CCR2/CCR5, такие как BMS-687681, ценикривирок, маравирок, CCX-872, леронлимаб, WXSH-0213;
- антагонисты хемокинов CCR2/CCR5 и агонисты FXR, такие как LJC-242
- 5 (тропифексор + ценивливирок);
- антагонисты хемокинов CCR2, такие как пропагерманиум;
- антагонисты рецептора AT-1 хемокина CCR2/ангиотензина II, такие как DMX-200, DMX-250;
- антагонисты хемокинов CCR3, такие как бертилимумаб;
- 10 - антагонисты CD3, такие как NI-0401 (форалумаб);
- модуляторы белка домена железа и серы CDGSH, такие как EYP-002;
- ингибитор хитиназы, такой как OATD-01;
- ингибиторы хитотриозидазы 1, такие как OAT-2068;
- стимуляторы хлоридных каналов, такие как кобипростон и лубипростон;
- 15 - дельта/эпсилон-ингибиторы казеинкиназы-1 (CK1), такие как PF-05006739;
- ингибитор лиганда фактора роста соединительной ткани, такой как PBI-4050;
- антагонисты хемокина CXCR4, такие как AD-214;
- ингибиторы диглицерид-ацилтрансферазы 2 (DGAT2), такие как IONIS-DGAT2Rx, PF-06865571;
- 20 - ингибиторы диглицерид-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), такие как GSK-3008356;
- ингибиторы диацилглицерол-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT1)/цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), такие как SNP-610;
- ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, такой как видофлудимус;
- ингибиторы дипептидилпептидазы IV, такие как линаглиптин, эвоглиптин;
- 25 - ингибиторы лиганда эотаксина, такие как бертилимумаб, CM-101;
- модуляторы белков внеклеточного матрикса, такие как CNX-024;
- агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR), такие как AGN-242266, AGN-242256, ASC-42, EDP-297 (EP-024297), RDX-023, BWL-200, AKN-083, EDP-305, GNF-5120, цилофексор трометамин (GS-9674), HPG-1860, IOT-022, LMB-763, обетихолевая

кислота, Pх-102, Pх-103, M790, M780, M450, M-480, MET-409, MET-642, PX20606, SYHA-1805, вонафексор (EYP-001), TERN-101, TC-100, INT-2228, TQA-3526, ZG-5266;

- 5 - агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR)/рецептора 1 желчной кислоты, связанного с G-белком (TGR5), такие как INT-767;
- ингибиторы синтазы жирных кислот, такие как TVB-2640, FT-8225;
- ингибиторы фактора роста фибробластов 19 (rhFGF19)/цитохрома P450 (CYP) 7A1, такие как альдафермин (NGM-282);
- 10 - модуляторы лиганда фактора роста фибробластов 21 (FGF-21), такие как AP-025, BMS-986171, B-1654, BIO89-100, BOS-580,
- пегбельфермин (BMS-986036), B-1344;
- агонисты фактора роста фибробластов 21 (FGF-21)/глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), такие как YH-25723 (YH-25724; YH-22241), эфруксифермин (AKR-001);
- 15 - агонисты рецептора FGF/бета-стимуляторы Klotho, такие как BFKB-8488A (RG-7992);
- агонист рецептора 1 свободной жирной кислоты, такой как SCO-267;
- ингибиторы галектина-3, такие как белапектин (GR-MD-02), GB-1107 (Gal-300), GB-1211 (Gal-400);
- агонист альфа-рецептора семейства GDNF, такой как NGM-395
- 20 - агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (GLP1R), такие как ALT-801, AC-3174, лираглутид, котадутид (MEDI-0382), SAR-425899, LY-3305677, HM-15211, YH-25723, YH-GLP1, RPC-8844, PB-718, PF-06882961, семаглутид;
- агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1; оксинтомодулиновый лиганд; агонист рецептора глюкагона, такой как эфинопегдутид;
- 25 - коагонист желудочного ингибирующего полипептида/рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GIP/GLP-1), такой как тирзепатид (LY-3298176);
- пегилированный двойной агонист глюкагоноподобного пептида-1/рецептора глюкагона (GLP-1R/GCGR) длительного действия, такой как DD-01;
- агонист глюкагона/рецептора GLP1, такой как BI-456906;

- антагонисты глюкокортикоидных рецепторов, такие как CORT-118335 (мирикорилант);
- ингибиторы глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназы, такие как ST001;
- стимулятор глюкокиназы, такой как дорзаглиатин, синоглиатин (RO-5305552)
- 5 - агонисты рецептора желчных кислот 1 (TGR5), связанные с G-белком, такие как RDX-009, INT-777, HY-209;
- антагонист рецептора 84, связанного с G-белком, такой как PBI-4547;
- агонист рецептора-119, связанный с G-белком, такой как DA-1241;
- ингибиторы белка теплового шока 47 (HSP47), такие как ND-L02-s0201;
- 10 - ингибиторы белка Hedgehog и/или бета-лиганда TGF, такие как Oxy-210
- ингибиторы гистондеацетилазы/модуляторы STAT-3, такие как SFX-01;
- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, такие как аторвастатин, флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин;
- ингибитор гена HSD17B13, такой как ALN-HSD, ARO-HSD
- 15 - ингибитор гидролазы, такой как ABD-X;
- ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора-2 альфа, такие как PT-2567;
- агонисты IL-10, такие как пег-илодекакин;
- ингибиторы котранспортера натрия и желчных кислот в подвздошной кишке, такие как одевиксibat (A-4250), воликсibat гидрат этанолята калия (SHP-262),
- 20 GSK2330672, CJ-14199, элобиксibat (A-3309);
- сенситизаторы к инсулину, такие как, KBP-042, аземиглитазон калия (MSDC-0602K), ION-224, MSDC-5514, Pх-102, RG-125 (AZD4076), толимидон, VVP-100X, CB-4211, ETI-101, пиоглитазон;
- инсулиновый лиганд/дц-агонисты рецептора инсулина, такие как ORMD-0801;
- 25 - антагонисты интегрина, такие как IDL-2965;
- агонисты рецептора IL-6, такие как KM-2702;
- двойной ингибитор альфа-V/бета-6 и альфа-V/бета-1 интегрина; такой как PLN-74809;
- ингибитор лиганда интерлейкина 17, такой как нетакимаб

- ингибитор тирозинкиназы Jak1/2, такой как барицитиниб
- ингибитор Jun N-концевой киназы-1, такой как CC-90001
- Kelch-подобный модулятор ECH-ассоциированного белка 1, такой как сульфорафан, стабилизированный альфа-циклодекстрином;
- 5 - ингибиторы кетогексокиназы (КНК), такие как PF-06835919, LY-3478045;
- бета-Клото (KLB)-агонисты FGF 1с, такие как МК-3655 (NGM-313);
- ингибитор гидролазы лейкотриена А4, такой как LYS-006;
- ингибиторы 5-липоксигеназы, такие как типелукаст (MN-001), эпелеутон (DS-102, (AF-102));
- 10 - ингибиторы липопротеинлипазы, такие как САТ-2003;
- стимуляторы гена LPL, такие как алипоген типарвовек;
- ингибиторы X-рецептора печени (LXR), такие как PX-665, PX-L603, PX-L493, BMS-852927, T-0901317, GW-3965, SR-9238;
- антагонисты рецептора лизофосфатидата-1, такие как BMT-053011, UD-009 (CP-2090), AR-479, ITMN-10534, BMS-986020, KI-16198;
- 15 - ингибиторы гомолога 2 лизилоксидазы, такие как симтузумаб, PXS-5382A (PXS-5338);
- модуляторы рецептора маннозы макрофагов 1, такие как тилманоцепт-Су3 (технеций Tc 99m тилманоцепт);
- 20 - ингибиторы матричных металлопротеаз, такие как ALS-L1023;
- ингибиторы мембранной медь-содержащей аминоксидазы (VAP-1), такие как TERN-201, TT-01025;
- ингибиторы протеинкиназы MEKK-5 (ASK-1), такие как CJ-16871, CS-17919, селонсертиб (GS-4997), SRT-015, GS-444217, GST-HG-151, TERN-301;
- 25 - антагонисты рецептора-1 MCH, такие как CSTI-100 (ALB-127158);
- семикарбазид-чувствительные ингибиторы аминоксидазы/белка сосудистой адгезии-1 (SSAO/VAP-1), такие как PXS-4728A (BI-1467335);
- ингибиторы метионинаминопептидазы-2, такие как ZGN-1061, ZGN-839, ZN-1345;
- модуляторы метилового CpG-связывающего белка 2, такие как меркаптамин;

- антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MCRA), такие как MT-3995 (апараренон);
- митохондриальные разобщители, такие как 2,4-динитрофенол, HUB, Мито-99-0053;
- ингибиторы киназы-3 смешанного происхождения, такие как URMC-099-C;
- 5 - ингибиторы белка 2 домена подвижных сперматозоидов, такие как VB-601;
- стимуляторы основного белка миелина, такие как олезоксим;
- ингибиторы миелопероксидазы, такие как PF-06667272, AZM-198;
- ингибиторы НАДФН-оксидазы, такие как GKT-831, GenKyoTech, APX-311, сетанаксиб;
- 10 - агонисты рецептора 1 никотиновой кислоты, такие как ARI-3037MO;
- ингибиторы белка 3 домена PYD NACHT LRR (NLRP3), такие как KDDF-201406-03, NBC-6, IFM-514, JT-194 (JT-349);
- ингибитор гена NFE2L2, такой как GeRP-amiR-144
- модуляторы ядерных рецепторов, такие как DUR-928 (DV-928);
- 15 - антагонисты мю-опиоидных рецепторов, такие как метилналтрексон;
- модуляторы пуринорецепторов P2X7, такие как SGM-1019;
- стимуляторы пуринорецепторов P2Y13, такие как CER-209;
- ингибиторы ФДЭ 3/4, такие как типелукаст (MN-001);
- ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, MSTM-102;
- 20 - модуляторы бета-рецептора PDGF, такие как BOT-191, BOT-509;
- ингибиторы пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы, такие как CRV-431 (CPI-432-32), NVP-018, NV-556 (NVP-025);
- стимуляторы фенилаланингидроксилазы, такие как НераStem;
- ингибитор фосфодиэфиргидролазы, такой как ZSP-1601;
- 25 - ингибитор гена PNPLA3, такой как AZD-2693;
- агонисты PPAR, такие как чиглитазар, элафибранор (GFT-505), селаделпар лизин (MBX-8025), R-энантиомер дейтерированного пиоглитазона, пиоглитазон, PXL-065 (DRX-065), сароглитазар, ланифибранор (IVA-337), CHS -131, пемафибрат (K-877), ZG-0588, ZSP-0678; ZSYM-008;

- антагонисты рецептора-2, активируемого протеазой, такие как PZ-235;
- модуляторы протеинкиназы, такие как CNX-014;
- модуляторы гомолога белка NOV, такие как BLR-200;
- ингибиторы гена PTGS2, такие как STP-705, STP-707;
- 5 - ингибиторы ренина, такие как PRO-20;
- ингибиторы взаимодействия резистин/CAP1 (белок 1, ассоциированный с аденилатциклазой), такие как DWJ-211
- модулятор белка Rev, такой как ABX-464;
- ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK), такие как REDX-10178
- 10 (REDX-10325), KD-025, RXC-007, TDI-01;
- ингибиторы фермента нитрозоглутатионредуктазы (GSNOR), такие как SL-891;
- ингибиторы переносчика глюкозы и натрия-2 (SGLT2), такие как ипраглифлозин, ремоглифлозин этабонат, эртуглифлозин, дапаглифлозин, тофоглифлозин, сотаглифлозин,
- ингибиторы переносчика глюкозы и натрия-1/2 (SGLT 1/2), такие как
- 15 бис(пролинат) ликоглифлозина (LIK-066);
- ингибиторы фактора транскрипции SREBP, такие как CAT-2003, HPN-01, MDV-4463;
- ингибиторы стеароил-КоА-десатуразы-1, такие как арамхол;
- бета-агонисты рецепторов гормонов щитовидной железы, такие как ALG-009,
- 20 ASC-41, CNPT-101101; CNPT-101207, CS-27186, KY-41111, ресметером (MGL-3196), MGL-3745, TERN-501, VK-2809;
- антагонисты TLR-2/TLR-4, такие как VB-201 (CI-201);
- антагонисты TLR-4, такие как ЖКВ-121, ЖКВ-122, налтрексон;
- модуляторы тирозинкиназного рецептора, такие как CNX-025, GFE-2137
- 25 (нитазоксанид перепрофилированного назначения);
- антагонист TLR-9, такой как GNKS-356
- антагонист TNF, такой как ALF-421
- модуляторы GPCR, такие как CNX-023;
- модуляторы рецептора ядерного гормона, такие как P $\alpha$ -102;

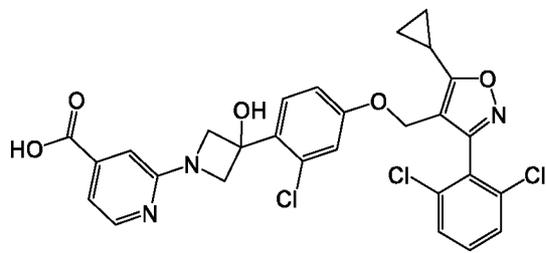
- агонист VDR, такой как СК-15;
  - ингибиторы ксантиноксидазы, такие как АСQT-1127;
  - ингибиторы ксантиноксидазы/уратного анионообменника 1 (URAT1), такие как RLBN-1001, RLBN-1127; и
- 5 - ингибиторы зонулина, такие как лоразотида ацетат (INN-202).

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из А-4250, АС-3174, ацетилсалициловой кислоты, АК-20, алипогена типарволека, АМХ-342, АН-3015, антитела к TAGE, арамола, АRI-3037МО, АSP-8232, АZD-2693, бертилимуаба, бетаина безводного, ВI-1467335, ВMS-986036, ВMS-986171, ВMT-053011, ВOT-191, ВTT-1023, будесонида, ВХ-003, САТ-2003, ценикривирока, СВW-511, СЕР-209, СF-102, СGS21680, СNX-014, СNX-023, СNX-024, СNX-025, кобипростона, колесевелама, дабигатрана этексилата мезилата, дапаглифлозина, DCR-LIV1, дейтерированного пиоглитазона R-энантиомера, 2,4-динитрофенола, DRX-065, DS-102, DUR-928, EDP-305, элафибранора (GFT-505), эмрикасана, эналаприла, эртуглифлозина, эвоглиптина, F-351, флуастерона (ST-002), FT-4101, GDD-3898, GH-509, GKT-831, GNF-5120, GRI-0621, GR-MD-02, GS-300, GS-4997, GS-9674, HEC-96719, HTD-1801, HS-10356, HSG-4112, HST-202, HST-201, HU-6, гидрохлортиазида, икосабутата (PRC-4016), этилового эфира икосапента, IMM-124-E, INT-767, INV-240, IONIS-DGAT2Rx, ипраглифлозина, ирбесарты, пропагермания, ИВА-337, J2H-1702, ЖВ-121, KB-GE-001, KBLP-004, KBLP-009, KBP-042, KD-025, M790, M780, M450, метформина, силденафила, LB -700, LC-280126, линаглиптина, лираглутида, (LJN-452) (тропифексор), LM-011, LM-002 (CVI-LM-002), LMB-763, LYN-100, MB-N-008, MBX -8025, МДВ-4463, меркаптамина, МГЛI-3196, МГЛI-3745, МП-301, MSDC-0602K, намацизумаба, NC-101, NDI-010976, ND-L02-s0201 (BMS-986263), NGM-282, NGM-313, NGM-386, NGM-395, NP-011, NP-135, NP -160, норурсодезоксихолевой кислоты, NV-422, NVP-022, O-304, обетихолевой кислоты (OCA), 25HC3S, олеоксима, PAT-505, PAT-048, PBI-4547, пег-илодекакина, пиоглитазона, пирфенидона, PRI -724, PX20606, Pх-102, PX-L603, PX-L493, PXS-4728A, PZ-235, PZH-2109, RСУM-001, RDX-009, ремоглифлозина этабоната, RG-125 (AZD4076), RPI-500, S-723595, сароглитазара, SBP-301, семаглутида, SH-2442, SHC-028, SHC-023, симтузумаба, солитромицина, сотаглифлозина, статинов (аторвастатин, флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин), симбиотика, TCM-606F, TEV-45478, TQA-3526, TQA-3563, типелукаста (MN-001), TLY-012, TRX-318, TVB-2640, TXR-612, TS-20004, UD-009, UN-03, урсодезоксихолевой кислоты, VBY-376, VBY-825, VK-2809, висмодегиба, воликсибата

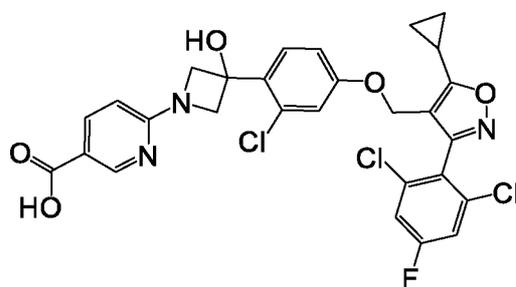
этанольята калия гидрата (SHP-626), VVP-100X, WAV-301, WNT-974, WXSH-0038, WXSH-0078, XEN-103, XR<sub>x</sub>-117, XTYW-003, XW-003, XW-004, ZGN-839, ZG-5216, ZSYM-008, ZYSM-007.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению комбинируют с одним или несколькими терапевтическими агентами, выбранными из агента против ожирения, включая, помимо прочего, пептид YY или его аналог, агонист рецептора нейропептида Y типа 2 (NPYR2), агонист NPYR1, антагонист NPYR5, антагонист каннабиноидного рецептора типа 1 (CB1 R), ингибитор липазы (например, орлистат), проостровковый пептид человека (HIP), агонист меланокортинового рецептора 4 (например, сетмеланотид), рецептор меланинконцентрирующего гормона 1 антагонист, агонист фамесоидного X-рецептора (FXR) (например, обетихолевая кислота), ингибитор апоптотической сигнал-регулирующей киназы (ASK-1), зонисамид, фентермин (отдельно или в комбинации с топираматом), ингибитор обратного захвата норэпинефрина/дофамина (например, бупропион), антагонист опиоидных рецепторов (например, налтрексон), комбинация ингибитора обратного захвата норадреналина/дофамина и антагониста опиоидных рецепторов (например, комбинация бупропиона и налтрексона), аналог GDF-15, сибутрамин, агонист холецистокинина, амилин и его аналоги (например, прамлинтид), лептин и его аналоги (например, метролептин), серотонинергический агент (например, лоркасерин), ингибитор метионинаминопептидазы 2 (MetAP2) (например, белокраниб или ZGN-1061), фендиметразин, диэтилпропион, бензфетамин, ингибитор SGLT2 (например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозин этабонат, ремоглифлозин этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLT1, двойной ингибитор SGLT2/SGLT1, рецептор фактора роста фибробластов (рецептор фактора роста фибробластов) модулятор, активатор AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), биотин, модулятор рецептора MAS или агонист рецептора глюкагона (отдельно или в комбинации с другим агонистом GLP-1R, например, лираглутидом, эксенатидом, дулаглутидом, альбиглутидом, ликсисенатидом, или семаглутид), сенсibilизатор инсулина, такой как тиазолидиндионы (TZD), агонист альфа-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (PPAR $\alpha$ ), рыбий жир, ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), антагонист трансформирующего фактора роста бета (TGF $\beta$ ), агонист альфа-подобного рецептора семейства GDNF (GFRAL), агонист рецептора меланокортина-4 (MC4R), включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных агентов и фармацевтически приемлемые сольваты указанных агентов и солей.

В некоторых вариантах осуществления способы и композиции включают терапевтически эффективное количество соединения формулы (IA-1), (IA-2) и/или формулы (I) и терапевтически эффективное количество агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR). В некоторых вариантах осуществления агонист FXR представляет собой соединение формулы (II) или (III):



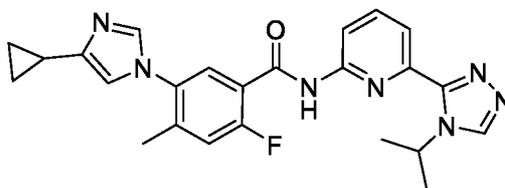
(II)



(III)

10 или представляет собой фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или их таутомер.

В некоторых вариантах осуществления способы и композиции включают терапевтически эффективное количество соединения формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I) и терапевтически эффективное количество ингибитора ASK1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ASK1 представляет собой соединение формулы (IV):

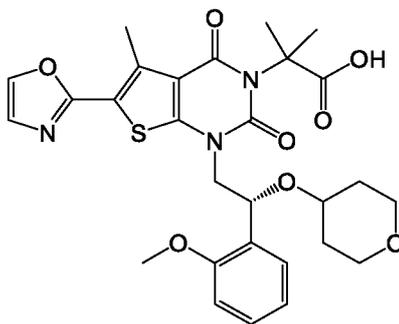


(IV)

или представляет собой фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или их таутомер.

20 В некоторых вариантах осуществления способы и композиции включают терапевтически эффективное количество соединения формулы (IA-1), (IA-2) и/или формулы (I) и терапевтически эффективное количество ингибитора ацетил-КоА-

карбоксилазы (АСС). В определенных вариантах осуществления ингибитор АСС представляет собой соединение формулы (V):

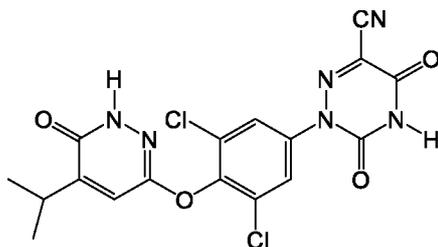


(V)

5 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления способы и композиции включают терапевтически эффективное количество соединения формулы (IA-1), (IA-2) и/или формулы (I) и терапевтически эффективное количество агониста рецептора тиреоидного гормона (THR)  $\beta$ . В определенных вариантах осуществления агонист THR  $\beta$  представляет собой соединение формулы (VI):

10



(VI)

или представляет собой фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или их таутомер.

## 15 VII. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IA-1), (IA-2), (I), (Ia), (Ib), (Ib-1), (Ic) и/или (Id) или его фармацевтически приемлемые соли применимы в способе лечения и/или профилактики заболевания или состояния, опосредованного GLP-1R. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики

20 заболевания или состояния, опосредованного GLP-1R, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние включает заболевание печени или родственные заболевания или состояния, например,

фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз печени, компенсированный фиброз печени, декомпенсацию печени, фиброз, гепатоцеллюлярную карциному, первичный билиарный цирроз (ПБЦ) или первичный склерозирующий холангит (ПСХ). В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние включает метаболическое заболевание или связанные заболевания или состояния, такие как сахарный диабет, ожирение или сердечные заболевания.

Агонисты GLP-1R в настоящее время исследовали в связи с определенными расстройствами и состояниями, включая, например, сахарный диабет. Сообщалось, что аналоги GLP-1, которые устойчивы к DPP4, и имеют более длительные периоды полувыведения, чем эндогенный GLP-1, связаны с потерей массы и улучшенным действием инсулина. Сообщалось, что лираглутид, агонист пептида GLP-1R, одобренный в связи с лечением диабета, демонстрирует благоприятные улучшения в результатах у субъектов с НАСГ.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I), (I-A-1), (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного GLP-1R, такого как заболевание печени или метаболическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I-A-1), (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного GLP-1R, такого как заболевание печени или метаболическое заболевание. Например, в некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I), (I-A-1) и/или (I-A-2) или его фармацевтически приемлемая соль, или его применение для лечения и/или профилактики хронических внутрипеченочных или некоторых форм внепеченочных холестатических состояний, фиброза печени, острых внутрипеченочных холестатических состояний, обструктивных или хронических воспалительных заболеваний, возникающих из-за нарушенного состава желчи, желудочно-кишечных нарушений со сниженным потреблением пищевых жиров и жирорастворимых пищевых витаминов, воспалительных заболеваний кишечника, липидных и липопротеиновых нарушений, сахарного диабета II типа и клинических осложнений сахарного диабета I и II типа, состояний и заболеваний, возникающих в результате хронической жировой и фиброзной дистрофии органов за счет форсированного накопления липидов и особенно триглицеридов и последующей

активации путей профиброза, ожирения и метаболического синдрома (сочетания дислипидемии, сахарного диабета и аномально высокого индекса массы тела), острого инфаркта миокарда, острого инсульта, тромбоза, возникающего как конечный этап хронического обструктивного атеросклероза, персистирующих инфекций

- 5 внутриклеточными бактериями или паразитарными простейшими, незлокачественных гиперпролиферативных заболеваний, злокачественных гиперпролиферативных заболеваний, аденокарциномы толстой кишки и гепатоцеллюлярной карциномы например, стеатоза печени и связанных с ним синдромов, печеночной недостаточности или нарушения функции печени в результате хронических заболеваний печени или
- 10 хирургической резекции печени, инфекции гепатита В, инфекции гепатита С и/или холестатических и фиброзных явлений, связанных с алкогольным циррозом печени или вирусными формами гепатита, сахарного диабета I типа, предиабета, идиопатического диабета I типа, латентного аутоиммунного диабета, сахарного диабета зрелого возраста у молодых людей, диабета с ранним началом, диабета, связанного с недоеданием,
- 15 гестационного диабета, гипергликемии, инсулинорезистентности, инсулинорезистентности печени, нарушения толерантности к глюкозе, диабетической невропатии, диабетической нефропатии, заболеваний почек, диабетической ретинопатии, дисфункции адипоцитов, отложения висцерального жира, ожирения, расстройств пищевого поведения, апноэ во сне, увеличения массы тела, тяги к сахару, дислипидемии,
- 20 гиперинсулинемии, застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, геморрагического инсульта, ишемического инсульта, черепно-мозговой травмы, легочной гипертензии, рестеноза после ангиопластики, перемежающейся хромоты, липемии после приема пищи, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, гипертрофии левого желудочка, болезни Паркинсона, заболеваний периферических артерий, дегенерации желтого пятна,
- 25 катаракты, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, метаболического синдрома, стенокардии, предменструального синдрома, тромбоза, атеросклероза, нарушения метаболизма глюкозы или рестеноза сосудов.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) включает введение субъекту,

30 нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к соединению формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формуле (I) или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, для профилактического и посттравматического лечения сердечно-сосудистых заболеваний,

таких как острый инфаркт миокарда, инфаркт, острый инсульт или тромбоз, развившихся в результате хронического обструктивного атеросклероза. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний включает введение соединений формулы (I-A-1), (I-A-2) и/или формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом.

Изобретение также относится к соединению или фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики ожирения и связанных с ним расстройств, таких как метаболический синдром (сочетание состояний дислипидемии, диабета и аномально высокого индекса массы тела), которые можно преодолеть с помощью GLP1R-опосредованного снижения уровня триглицеридов сыворотки, глюкозы в крови и повышенной чувствительности к инсулину, а также опосредованной GLP1R потерей веса. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики метаболического заболевания включает введение соединений формулы (I) нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики метаболического заболевания включает введение соединений формулы (I-A-1) и/или (I-A-2) нуждающемуся в этом субъекту.

В другом варианте осуществления соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению полезны для профилактики и/или лечения клинических осложнений диабета типа I и типа II. Примеры таких осложнений включают диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, диабетическую невропатию или окклюзионную болезнь периферических артерий (PAOD). Другие клинические осложнения диабета также охватываются настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или предотвращения осложнений диабета типа I и типа II включает введение соединения формулы (I) нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или предотвращения осложнений диабета типа I и типа II включает введение соединений формулы (I-A-1) и/или (I-A-2) нуждающемуся в этом субъекту.

Кроме того, состояния и заболевания, возникающие в результате хронической жировой и фиброзной дегенерации органов из-за усиленного накопления липидов и/или триглицеридов и последующей активации профибротических путей, также можно предотвратить и/или лечить путем введения соединений или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Такие состояния и заболевания могут включать НАСГ и хронические холестатические состояния печени, гломерулосклероз и диабетическую нефропатию, дегенерацию желтого пятна и диабетическую ретинопатию и

нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера в головном мозге или диабетические невропатии в головном мозге или периферической нервной системе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или предупреждения состояний и заболеваний, возникающих в результате хронической жировой и фиброзной дегенерации органов вследствие усиленного накопления липидов и/или триглицеридов и последующей активации профибротических путей, включает введение соединений формулы (I) 5 нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или предупреждения состояний и заболеваний, возникающих в результате хронической жировой и фиброзной дегенерации органов вследствие усиленного накопления липидов и/или триглицеридов и последующей активации профибротических путей, включает 10 введение соединений формулы (I-A-1) и/или (I-A-2) нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики НАСГ включает введение соединений формулы (I) нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики НАСГ 15 включает введение соединений формулы (I-A-1) и/или (I-A-2) нуждающемуся в этом субъекту.

Кроме того, в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция для применения при лечении опосредованного GLP-1R заболевания или состояния, описанного в настоящем документе, содержащая соединение по настоящему 20 изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также описывает применение для изготовления лекарственного средства для лечения опосредованного GLP-1R заболевания или состояния, включающего соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль. Лекарства, упомянутые в настоящем документе, 25 могут быть приготовлены обычными способами, включая комбинацию соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Также описано соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для лечения заболевания или состояния, опосредованного GLP-1R. Также описано соединение по настоящему изобретению или 30 его фармацевтически приемлемая соль для профилактики заболевания или состояния, опосредованного GLP-1R.

## VIII. ПРИМЕРЫ

Доступно множество общих ссылок, содержащих общеизвестные схемы химического синтеза и условия, пригодные для синтеза раскрытых соединений (см., например, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7<sup>th</sup> edition, Wiley-Interscience, 2013.)

Соединения, описанные в данном документе, могут быть очищены любыми способами, известными в данной области, включая хроматографические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно использовать любую подходящую неподвижную фазу, включая нормальные и обратные фазы, а также ионные смолы. Например, описанные соединения можно очищать с помощью силикагеля и/или хроматографии на основе оксида алюминия. См. например, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; and Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

Во время любого из процессов получения рассматриваемых соединений может быть желательным защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из рассматриваемых молекул. Это может быть достигнуто с помощью обычных защитных групп, как описано в стандартных работах, таких как T. W. Greene and P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis,» 4th ed., Wiley, New York 2006. Защитные группы могут быть удалены на удобной последующей стадии с использованием способов, известных в области техники.

Типичные химические соединения, используемые в способах вариантов осуществления, теперь будут описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза для их общего получения в настоящем документе и на конкретных примерах, которые следуют ниже. Специалистам в области техники понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом, так что в конечном счете желательные заместители будут проходить через схему реакции с защитой или без нее, в зависимости от того, что необходимо для получения желаемого продукта. В качестве альтернативы может быть желательным использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно провести по реакционной схеме и заменить, при необходимости, желаемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области поймет, что трансформации, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке,

совместимом с функциональностью боковых групп. Каждая из реакций, изображенных в общих схемах, может быть выполнена при температуре от около 0 °С до температуры кипения органического растворителя.

В примерах, представленных в данном документе, описан синтез соединений, описанных в настоящем документе, а также промежуточных соединений, используемых для получения соединений. Следует понимать, что отдельные этапы, описанные в настоящем документе, могут быть объединены. Также следует понимать, что отдельные партии соединения могут быть объединены, а затем использованы на следующей стадии синтеза.

В представленном ниже описании примеров описаны конкретные варианты осуществления. Эти варианты осуществления описаны достаточно подробно, чтобы дать возможность специалистам в данной области реализовать определенные варианты осуществления настоящего описания. Могут быть использованы другие варианты осуществления, и могут быть выполнены логические и другие изменения без отклонения от объема изобретения. Варианты осуществления также направлены на процессы и промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Таким образом, последующее описание не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании в целом предложен конкретный энантиомер или диастереомер в качестве желаемого продукта, хотя стереохимия энантиомера или диастереомера не была определена во всех случаях. Когда стереохимия конкретного стереоцентра в энантиомере или диастереомере не определена, соединение рисуется без какой-либо стереохимии в этом конкретном стереоцентре, даже если соединение может быть по существу энантиомерно или дисатериомерно чистым.

Репрезентативные синтезы соединений по данному изобретению описаны ниже на схемах, а также в приведенных ниже примерах.

Соединения, подробно описанные в примерах, синтезировали в соответствии с общими способами синтеза, описанными ниже. Соединения были названы с использованием ChemDraw версии 18. 1. 0. 535 (PerkinElmer Informatics, inc.), если не указано иное.

## **Сокращения**

При описании экспериментальных деталей используются определенные сокращения и акронимы. Хотя большинство из них будут понятны специалисту в данной области, в таблице 1 содержится список многих из этих сокращений и акронимов.

**Таблица 1. Перечень сокращений и акронимов**

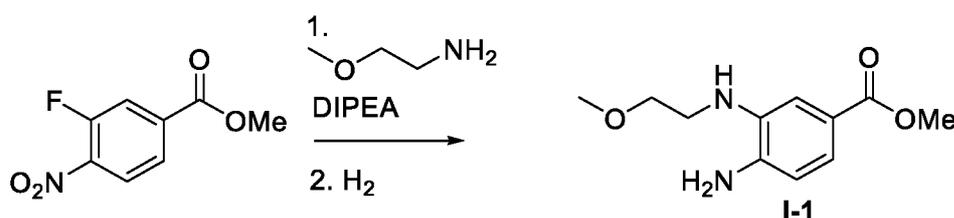
<u>Сокращение</u>	<u>Значение</u>
Ac	ацетат
ACN	ацетонитрил
AmPhos	ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин
Bn	бензил
Bpin	(пинаколато)бор
B <sub>2</sub> Pin <sub>2</sub>	бис(пинаколато)дибор
Bu	бутил
Bz	бензоил
BzCl	бензоилхлорид
cataCXium® A Pd G3	мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
DBA	дибензалацетон
DBU	1,8-диазабицикло[5, 4. 0]ундец-7-ен
DCM	дихлорметан
DCE	дихлорэтан
DEA	диэтиламин
Деоксофлор	бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид
DIPEA	диизопропилэтиламин
DME	диметоксиэтан
DMEM	среда Игла, модифицированная по Дульбекко
DMF	диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид

<u>Сокращение</u>	<u>Значение</u>
dppf	1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)
EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида гидрохлорид
ES/MS	масс-спектрометрия с электронным распылением
Et	этил
FBS	эмбриональная бычья сыворотка
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
IPA	изопропанол
JohnPhos	(2-бифенил) ди- <i>трет</i> -бутилфосфин
KOtBu	трет-бутоксид калия
ЖХ	жидкостная хроматография
ЖХМС	жидкостная хроматография — масс-спектрометрия
МСРВА	мета-хлорпербензойная кислота
Me	метил
m/z	отношение массы к заряду
МС или мс	масс-спектр
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
Pd Rockphos G3	[(2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-3-метокси-6-метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2-аминобифенил)]палладия(II) метансульфонат
Ph	фенил
Ph <sub>3</sub> P	трифенилфосфин
pin	пинакол
Pyg	пиридин
RBF	круглодонная колба
ОФ-ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой
к. т.	комнатная температура

<u>Сокращение</u>	<u>Значение</u>
СФХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
tBuXPhos Pd G3	[(2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Ts	4-толуолсульфонил
XPhos Pd G2	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
$\delta$	частей на миллион относительно остаточного пика растворителя

## **А. СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

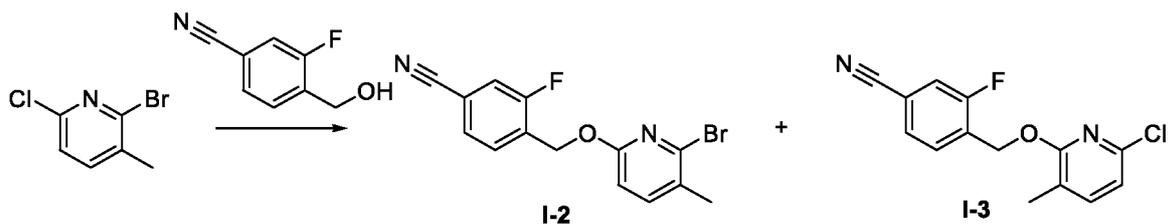
### **Промежуточное соединение I-1**



**Метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (I-1):** К раствору метил

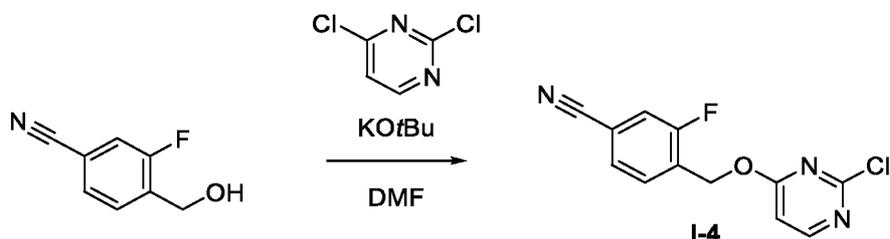
- 5 3-фтор-4-нитробензоата (50, 0 г, 251 ммоль) в THF (400 мл) добавляли  
 диизопропилэтиламин (70, 0 мл, 402 ммоль) и 2-метоксиэтиламин (34, 9 мл, 402 ммоль).  
 Полученный раствор нагревали до 55°C в течение 6 часов. По завершении растворитель  
 удаляли, полученный остаток помещали в EtOAc (150 мл), промывали солевым раствором  
 (30 мл), концентрировали и использовали без дополнительной очистки. Метил 3-(2-  
 10 метоксиэтиламино)-4-нитробензоат (20, 0 г, 78. 7 ммоль) затем растворяли в EtOAc:EtOH  
 (1:1, 140 мл), после чего добавляли 10% палладия на угле (5, 02 г, 4. 72 ммоль).  
 Полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в баллоне при комнатной  
 температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали  
 EtOAc (100 мл) и концентрировали с получением целевого соединения без  
 15 дополнительной очистки: ES/MS: 225. 2 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточные соединения I-2 и I-3



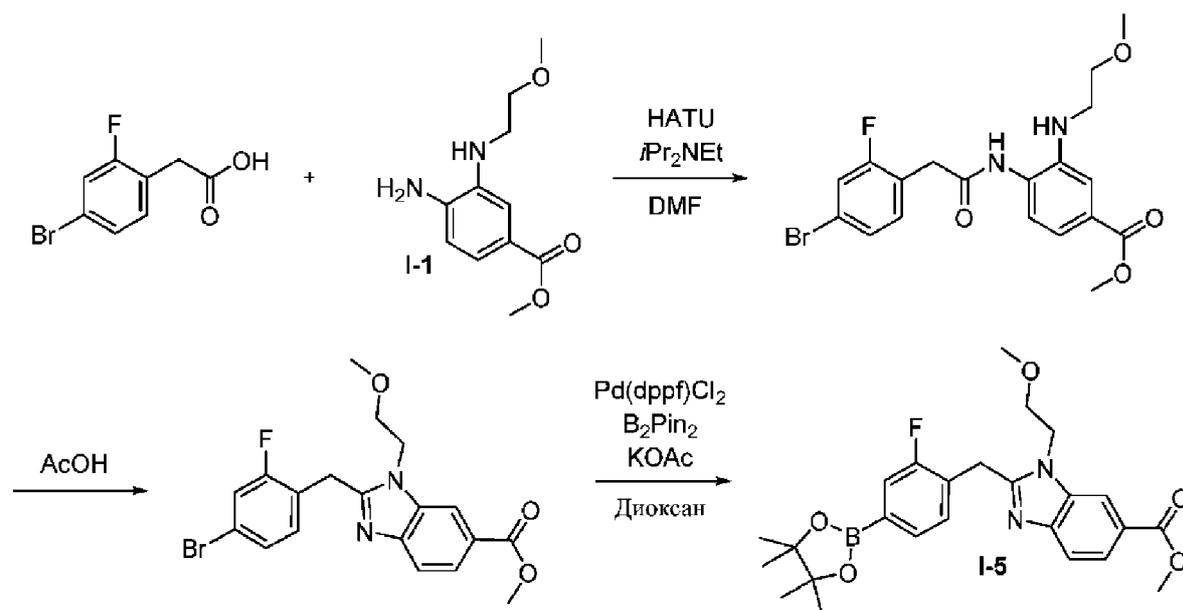
4-(((6-бром-5-метилпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-2) и 4-(((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)окси) метил)-3-фторбензонитрил (I-3): К смеси 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (0, 659 г, 4, 36 ммоль) и 2-бром-6-хлор-3-метилпиридина (750 мг, 3, 63 ммоль) в THF (36, 0 мл) добавляли трет-бутоксид калия (0, 736 г, 6, 56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония и смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–10% EtOAc в гексане, затем 1% MeOH в DCM) с получением указанных в заголовке соединений (неразделяемая смесь, соотношение ~2:1): ES/MS m/z: 321, 2, 208, 0 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-4



4-(((2-хлорпиримидин-4-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-4): К раствору 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (609 мг, 4, 03 ммоль) в тетрагидрофуране (1, 00 мл) добавляли калий *трет*-бутоксид (237 мг, 2, 11 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем этот раствор добавляли в замороженный раствор 2,4-дихлорпиримидина (300 мг, 2, 01 ммоль) в *N,N*-диметилформамид (1, 50 мл) охлаждали до -78 °С и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь выливали в 50 мл воды и перемешивали в течение 5 мин. Осадок выделяли с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки: ES/MS m/z: 264, 1 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8, 39 (д, *J* = 5, 7 Гц, 1H), 7, 66 (т, *J* = 7, 4 Гц, 1H), 7, 53 (дд, *J* = 8, 0, 1, 5 Гц, 1H), 7, 44 (дд, *J* = 9, 2, 1, 5 Гц, 1H), 6, 78 (д, *J* = 5, 7 Гц, 1H), 5, 57 (с, 2H).

## Промежуточное соединение I-5



### Метил 4-{[2-(4-бром-2-фторфенил)ацетил]амино}-3-(2-

метоксиэтиламино)бензоат: К раствору 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусной кислоты (1,

5 00 г, 4, 29 ммоль) в DMF (20, 0 мл) добавляли метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (1, 18 г, 5, 28 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,H',H'*-тетраметилурония гексафторфосфат (1, 96 г, 5, 15 ммоль), а затем *N,N*-диизопропилэтиламин (3, 74 мл, 21, 5 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали *под*

10 *вакуумом*, остаток поглощали в EtOAc и промывали водой (1х) и солевым раствором (1х). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки, предполагая полную конверсию: ES/MS *m/z*: 583, 5 (M+H<sup>+</sup>).

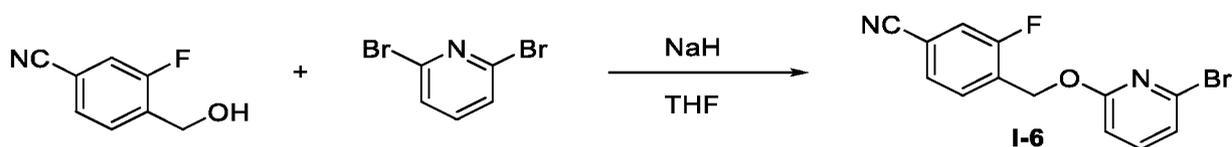
### Метил-2-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-

15 **5-карбоксилат**: Неочищенный продукт из предыдущей стадии, метил-4-{[2-(4-бром-2-фторфенил)ацетил]амино}-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (1, 89 г, 4, 29 ммоль) растворяли в AcOH (40, 0 мл) и реакцию перемешивали до 60 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* и неочищенный остаток поглощали в DCM и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли

20 и водный слой экстрагировали DCM (2х). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS *m/z*: 421, 9 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-{[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат:** Во флакон добавляли метил-2-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (200 мг, 0, 475 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (145 мг, 0, 570 ммоль), (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (33, 6 мг, 0, 0475 ммоль) и ацетата калия (0, 140 г, 1, 42 ммоль). 1,4-диоксан (4, 80 мл) и реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, элюируя DCM, и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS m/z: 469, 4 (M+H<sup>+</sup>).

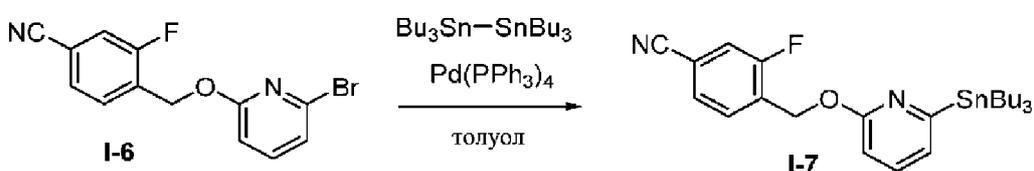
#### Промежуточное соединение I-6



#### 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-6): К

высушенному 100 мл RBF добавляли 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (2 г, 13, 2 ммоль). Материал растворяли в сухом THF (20 мл) в атмосфере азота при 0 °С. Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0, 507 г, 13, 2 ммоль) добавляли одной порцией и смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С в атмосфере N<sub>2</sub>. Впоследствии добавляли 2,6-дибромпиридин (3, 13 г, 13, 2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили EtOAc (100 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения I-6: ES/MS: 307, 058 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7. 72–7. 63 (м, 1H), 7. 52–7. 46 (м, 2H), 7. 41 (дд, J = 9. 2, 1. 5 Гц, 1H), 7. 14 (дд, J = 7. 5, 0. 7 Гц, 1H), 6. 79 (дд, J = 8. 2, 0. 7 Гц, 1H), 5. 50 (т, J = 0. 9 Гц, 2H).

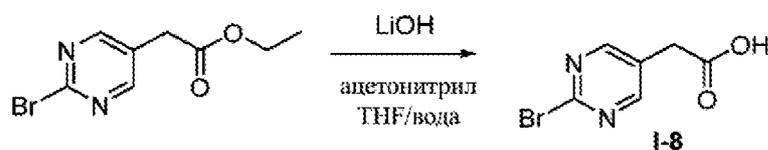
#### Промежуточное соединение I-7



### 3-фтор-4-[(6-трибутилстаннил-2-пиридил)оксиметил]бензонитрил (I-7):

Во флакон объемом 40 мл добавляли 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-6) (400 мг, 1,3 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (151 мг, 0,13 ммоль) и трибутил(трибутилстаннил)станнан (907 мг, 1,56 ммоль). Добавляли толуол (8 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 2 минут. Флакон закрывали и перемешивали в течение ночи при 100 °С. ЖХ-МС показала явное образование продукта, и флакон охладили до комнатной температуры. Смесь подвергали сухой загрузке на силикагель и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: Гексаны, затем EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения I-7: ES/MS: 517.402 (M+H<sup>+</sup>).

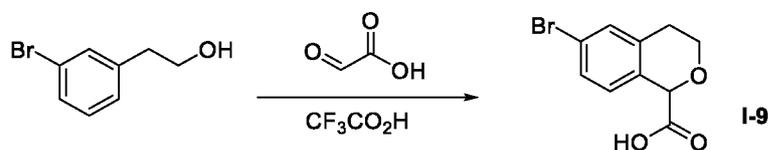
### 10 Промежуточное соединение I-8



### 2-(2-бромпиридин-5-ил)уксусная кислота (I-8):

Во флакон на 40 мл добавляли этил 2-(2-бромпиридин-5-ил)ацетат (250 мг, 1,02 ммоль), ацетонитрил (3 мл) и THF (3 мл). Гидроксид лития (49 мг, 2,04 ммоль), растворенный в воде (0,75 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа при 65 °С. ЖХ-МС показала очевидное образование продукта, и смесь разводили EtOAc (60 мл) и подкисляли 1M HCl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали без дополнительной очистки: ES/MS: 217.006 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-9

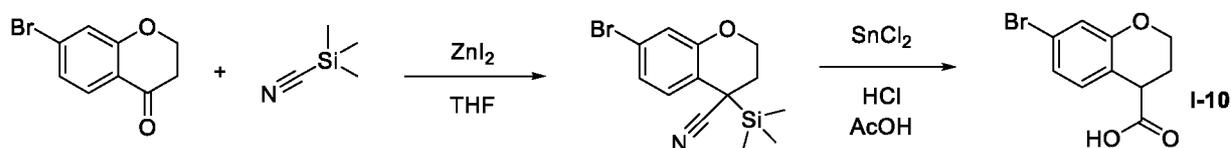


### 6-бромизохроман-1-карбоновая кислота (I-9):

Во флакон объемом 40 мл добавляли 2-(3-бромфенил)этанол (500 мг, 2,49 ммоль) и моногидрат глиоксиловой кислоты (458 мг, 4,97 ммоль). Добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 70 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток разделяли между EtOAc (75 мл) и водой (50 мл) и подщелачивали 1 M NaOH. Слои разделяли и водный слой один раз промывали EtOAc (50 мл). Водный слой подкисляли 1 M HCl (pH < 4) и экстрагировали EtOAc (3x 75 мл). Эти объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Промежуточное соединение **I-9** использовали без дополнительной очистки.

### Промежуточное соединение **I-10**

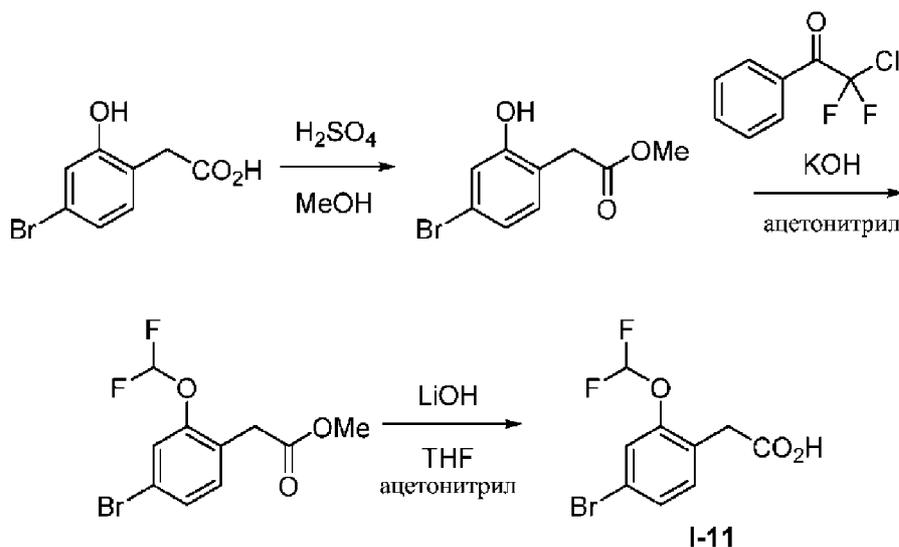


5 **7-бромхроман-4-карбоновая кислота (I-10):** К суспензии 7-бромхроман-4-она (1 г, 4, 4 ммоль) в THF (5 мл) добавляли йодид цинка (II) (85 мг, 0, 264 ммоль) с последующим добавлением по каплям триметилсилилфторнитрила (1, 65 мл, 13, 2 ммоль) через шприц. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разводили EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл) и соевым

10 раствором (50 мл). Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный материал растворяли в уксусной кислоте (15 мл) и концентрировали хлористоводородную кислоту (15 мл) и хлорид олова (3, 32 г, 17, 5 ммоль) было добавлено. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Смесь охлаждали, разводили дихлорметаном (50 мл) и промывали

15 водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Было определено, что материал обладает достаточной чистотой для использования без дополнительной очистки:  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7. 21–7. 15 (м, 1H), 7. 09–7. 00 (м, 2H), 4. 33–4 23 (м, 2H), 3. 79 (дд,  $J = 6. 1, 3. 8$  Гц, 1H), 2. 46–2. 30 (м, 1H), 2. 21–2. 13 (м, 1H).

### 20 Промежуточное соединение **I-11**

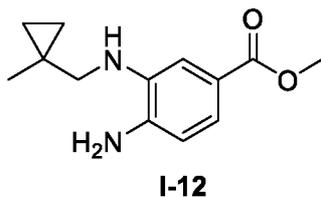


**Метил-2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат:** К раствору 2-(4-бром-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (250 мг, 1,08 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (0,1 мл). Смесь нагревали при 60 °С в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10  
5 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>. Концентрация при пониженном давлении давала продукт, который использовали без дополнительной очистки: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,14 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,66 (с, 2H).

**Метил-2-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)ацетат:** К смеси метил-2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетата (250 мг, 1,02 ммоль), водного KOH (30 мас. %, 4 мл) и ацетонитрила (5 мл) при -78 °С добавляли хлордифторацетофенон (972 мг, 5,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем нагревали до 80 °С в течение ночи. Смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (3x 50  
10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью  
15 хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с получением продукта: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40–7,33 (м, 2H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,50 (т, J = 73,4 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,67 (с, 2H).

**2-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]уксусная кислота (I-11):** В круглодонную колбу 25 мл добавляли метил-2-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)ацетат (154 мг, 0,522 ммоль), THF (4 мл) и ацетонитрил (4 мл). Гидроксид лития (1 М в воде, 2,61 мл, 2,61 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение ночи при 70 °С. Смесь подкисляли 1М HCl и разделяли между водой (20 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2x 20 мл). Объединенные органические слои сушили  
25 над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки.

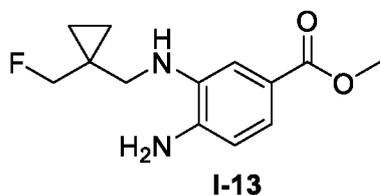
### Промежуточное соединение I-12



**Метил 4-амино-3-(((1-метилциклопропил)метил)амино)бензоат (I-12):**  
30 Метил-4-амино-3-(((1-метилциклопропил)метил)амино)бензоат получали так же, как

описано для промежуточного соединения **I-1**, заменяя метоксиэтиламин гидрохлоридом (1-метилциклопропил)метанамина: ES/MS: 235. 1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-13



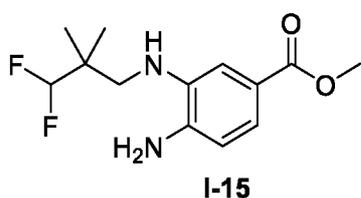
- 5                    **Метил 4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (I-13):** Метил 4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат получали так же, как описано для промежуточного соединения **I-1**, заменяя метоксиэтиламин на (1-(фторметил)циклопропил)метанамина; 2,2,2-трифторуксусная кислота: ES/MS: 253. 3 (M+H<sup>+</sup>).

#### 10 Промежуточное соединение I-14



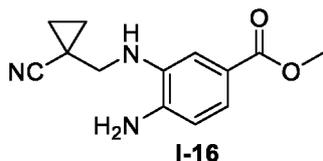
- 15                    **Метил 4-амино-3-((3-фтор-2,2-диметилпропил)амино)бензоат (I-14):** Метил-4-амино-3-((3-фтор-2,2-диметилпропил)амино)бензоат получали так же, как описано для промежуточного соединения **I-1**, заменяя метоксиэтиламин на 3-фтор-2,2-диметилпропан-1-амин гидрохлорид: ES/MS: 255. 4 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-15



- 20                    **Метил 4-амино-3-((3,3-дифтор-2,2-диметилпропил)амино)бензоат (I-15):** Метил-4-амино-3-((3,3-дифтор-2,2-диметилпропил)амино)бензоат получали так же, как описано для промежуточного соединения **I-1**, заменяя метоксиэтиламин на 3,3-дифтор-2,2-диметилпропан-1-амин; гидрохлорид: ES/MS: 273. 2 (M+H<sup>+</sup>).

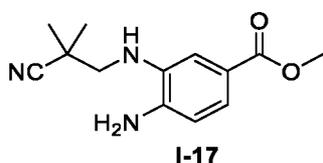
### Промежуточное соединение I-16



#### Метил 4-амино-3-(((1-цианоэтил)циклопропил)амино)бензоат (I-16):

Метил-4-амино-3-(((1-цианоэтил)циклопропил)амино)бензоат получали так же, как описано для промежуточного соединения I-1, заменяя метоксиэтиламин гидрохлоридом 1-(аминометил)циклопропанкарбонитрила: ES/MS: 246. 3 (M+H<sup>+</sup>).

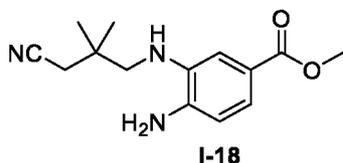
### Промежуточное соединение I-17



#### Метил 4-амино-3-(((2-циано-2-метилпропил)амино)бензоат (I-17):

Метил-4-амино-3-(((2-циано-2-метилпропил)амино)бензоат получали так же, как описано для промежуточного соединения I-1, заменяя метоксиэтиламин 3-амино-2,2-диметилпропаннитрилом: ES/MS: 248. 4 (M+H<sup>+</sup>).

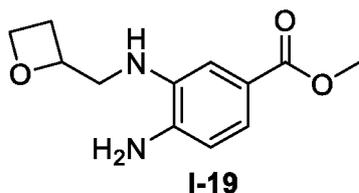
### Промежуточное соединение I-18



#### Метил 4-амино-3-(((3-циано-2,2-диметилпропил)амино)бензоат (I-18):

Метил-4-амино-3-(((3-циано-2,2-диметилпропил)амино)бензоат получали так же, как описано для промежуточного соединения I-1, заменяя метоксиэтиламин 4-амино-3,3-диметилбутаннитрилом: ES/MS: 262. 5 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-19

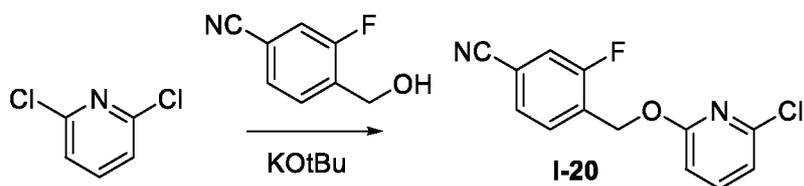


#### Метил 4-амино-3-(((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (I-19):

Метил-4-амино-3-(((оксетан-2-илметил)амино)бензоат получали так же, как описано для

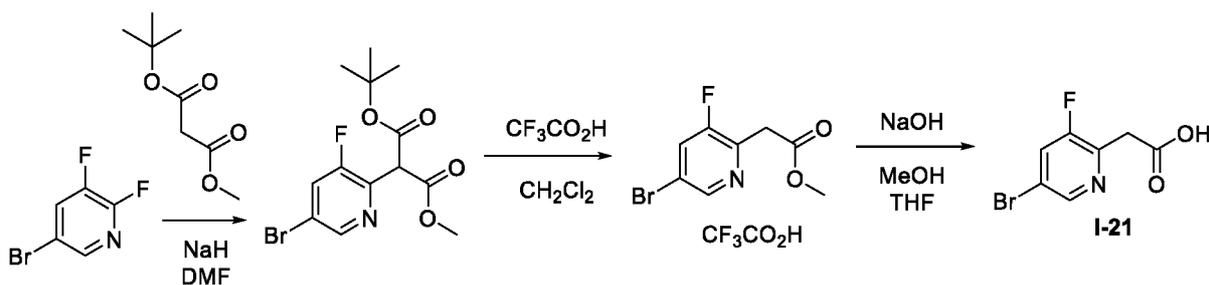
промежуточного соединения **I-1**, заменяя метоксиэтиламин на оксетан-2-илметанамин:  
ES/MS: 237. 0 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-20



5 **4-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил**: К суспензии степени реагента трет-бутоксид калия, 95% (6, 3 г, 56, 14 ммоль) в THF (80 мл) при 10–15 °С добавляли 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (5, 64 г, 37, 3 ммоль). Черный раствор перемешивали в течение 45 мин, после чего 2,6-дихлорпиридин (4, 6 г, 31, 08 ммоль) добавляли и перемешивали в течение 18 часов. Смесь выливали в насыщенный  
10 раствор NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Добавляли EtOAc (20 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Полученную смесь фильтровали через целит, органические слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 120 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над сульфатом натрия с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на  
15 силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны): ES/MS: 263. 2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 68 (т, J = 7. 5 Гц, 1H), 7. 60 (дд, J = 8. 2, 7. 5 Гц, 1H), 7. 50 (дд, J = 7. 9, 1. 6 Гц, 1H), 7. 42 (дд, J = 9. 2, 1. 6 Гц, 1H), 6. 99 (дд, J = 7. 5, 0. 7 Гц, 1H), 6. 77 (дд, J = 8. 2, 0. 7 Гц, 1H), 5. 51 (т, J = 0. 9 Гц, 2H).

### Промежуточное соединение I-21



20 **1-(трет-бутил) 3-Метил-2-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)малонат**: Во флакон 40 мл добавляли трет-бутилметилмалонат (898 мг, 5, 16 ммоль) и DMF (10 мл). Раствор охлаждали до 0 °С и NaH (60% в минеральном масле, 237 мг, 6, 19 ммоль) было добавлено. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной  
25 температуре и наблюдали выделение газа. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С, добавляли 5-бром-2,3-дифторпиридина (1, 0 г, 5, 16 ммоль) и реакционную смесь

перемешивали в течение ночи. ЖХ-МС показала образование продукта. Смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (20 мл), органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-(трет-бутил) 3-Метил-2-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)малонат, который был непосредственно перенесен на следующую стадию: ES/MS: 348, 470 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)ацетат:** В круглодонную колбу 100 мл добавляли 1-(трет-бутил) 3-Метил-2-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)малонат (1, 4 г, 4, 02 ммоль), трифторуксусную кислоту (10 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала образование продукта.

10 Растворители выпаривали при пониженном давлении с получением продукта в виде трифторацетатной соли: ES/MS: 248. 347 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)уксусная кислота (I-21):** В круглодонную колбу 40 мл добавляли метил-2-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)ацетат (трифторацетатная соль) (1, 2 г, 3, 31 ммоль). Добавляли метанол (10 мл) и THF (5 мл) и затем добавили 1M NaOH (6, 63 мл, 6, 63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде и подкисляли 1 N HCl. Полученную смесь экстрагировали 3 раза смесью DCM и метанола. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал использовали без дополнительной

15

20 очистки: ES/MS: 234. 159 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-22



**Метил 4-амино-3-(((1,1-диокситиетан-2-ил)метил)амино)бензоат (I-22):** Метил-4-амино-3-(((1,1-диокситиетан-2-ил)метил)амино)бензоат получали так же, как описано для промежуточного соединения I-1, заменяя метоксиэтиламин на (1,1-диокситиетан-2-ил)метанамин; гидрохлорид: ES/MS: 285. 2 (M+H<sup>+</sup>).

25

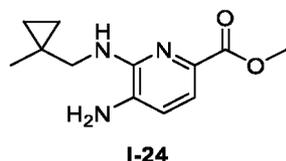
### Промежуточное соединение I-23



### Метил 4-амино-3-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)бензоат

**(I-23):** Метил 4-амино-3-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)бензоат получали так же, как описано для промежуточного соединения I-1, заменяя метоксиэтиламин 2-[1-(аминометил)циклопропил]ацетонитрилом; гидрохлорид: ES/MS: 260. 2 (M+H<sup>+</sup>).

### 5 Промежуточное соединение I-24

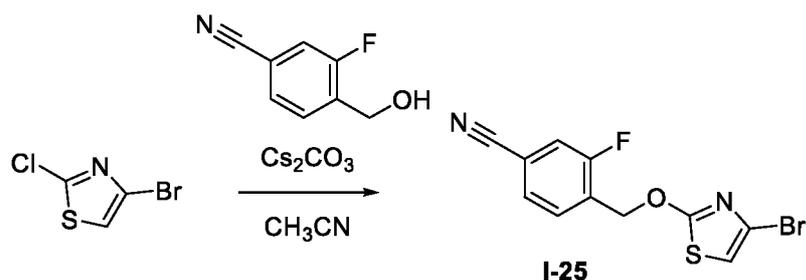


### Метил 5-амино-6-(((1-метилциклопропил)метил)амино)пиколинат (I-

**24):** Метил-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат получали так же, как описано для промежуточного соединения I-1, заменяя метоксиэтиламин гидрохлоридом (1-метилциклопропил)метанамина и заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат с метил-6-хлор-5-нитропиридин-2-карбоксилатом: ES/MS: 236. 3 (M+H<sup>+</sup>).

10

### Промежуточное соединение I-25



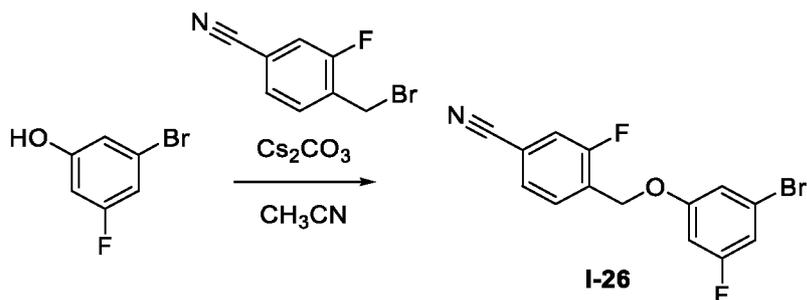
### 4-(((4-бромтиазол-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-25):

15 Во флакон добавляли 4-бром-2-хлортиазол (250 мг, 1, 26 ммоль), 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (0, 209 г, 1, 39 ммоль), карбонат цезия (0, 821 г, 2, 52 ммоль) и ацетонитрил (4 мл) и реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение 16 ч.

Реакционную смесь выливали в воду и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS m/z: 314.

20 3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 66 (т, J = 7. 5 Гц, 1H), 7. 56–7. 50 (м, 1H), 7. 44 (дд, J = 9. 1, 1. 6 Гц, 1H), 6. 68 (с, 1H), 5. 60 (с, 2H).

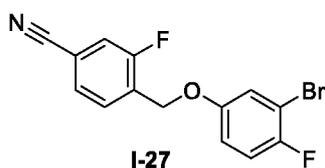
### Промежуточное соединение I-26



### 4-((3-бром-5-фторфенокси)метил)-3-фторбензонитрил (I-26):

Во флакон добавляли 3-бром-5-фторфенол (300 мг, 1,57 ммоль), 4-(бромметил)-3-фторбензонитрил (370 мг, 1,73 ммоль) и карбонат цезия (930 мг, 2,86 ммоль), затем ацетонитрил (5,00 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 60 °С. Реакционную смесь выливали в воду и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.56–7.52 (м, 1H), 7.44 (дд,  $J = 9.3, 1.6$  Гц, 1H), 6.99–6.92 (м, 2H), 6.70–6.64 (м, 1H), 5.17 (с, 2H).

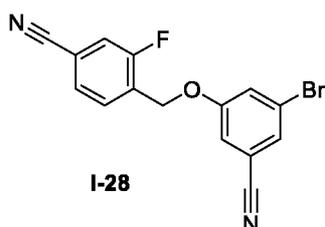
### Промежуточное соединение I-27



### 4-((3-бром-4-фторфенокси)метил)-3-фторбензонитрил (I-27):

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения I-26, заменяя 3-бром-5-фторфенол 3-бром-4-фторфенолом:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.54 (дд,  $J = 8.0, 1.6$  Гц, 1H), 7.43 (дд,  $J = 9.3, 1.5$  Гц, 1H), 7.21–7.17 (м, 1H), 7.09 (дд,  $J = 9.0, 8.0$  Гц, 1H), 6.93–6.87 (м, 1H), 5.15 (с, 2H).

### Промежуточное соединение I-28

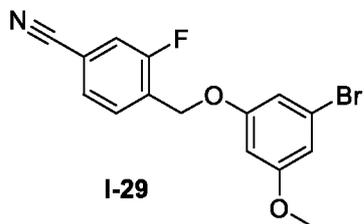


### 4-((3-бром-5-цианофенокси)метил)-3-фторбензонитрил (I-28):

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для

промежуточного соединения I-26, заменяя 3-бром-5-фторфенол 3-бром-5-гидроксиметилбензонитрилом:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.58–7.53 (м, 1H), 7.49–7.44 (м, 2H), 7.42–7.39 (м, 1H), 7.22–7.18 (м, 1H), 5.21 (с, 2H).

#### Промежуточное соединение I-29



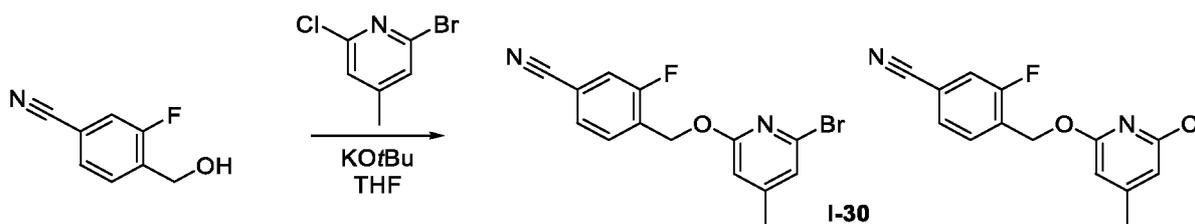
5

#### 4-((3-бром-5-метоксифенокси)метил)-3-фторбензонитрил (I-29):

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения I-26, заменяя 3-бром-5-фторфенол 3-бром-5-метоксифенолом:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71–7.64 (м, 1H), 7.56–7.51 (м, 1H), 7.45–7.40 (м, 1H), 6.79–6.72 (м, 2H), 6.47 (т,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 5.16 (с, 2H), 3.80 (с, 3H).

10

#### Промежуточное соединение I-30



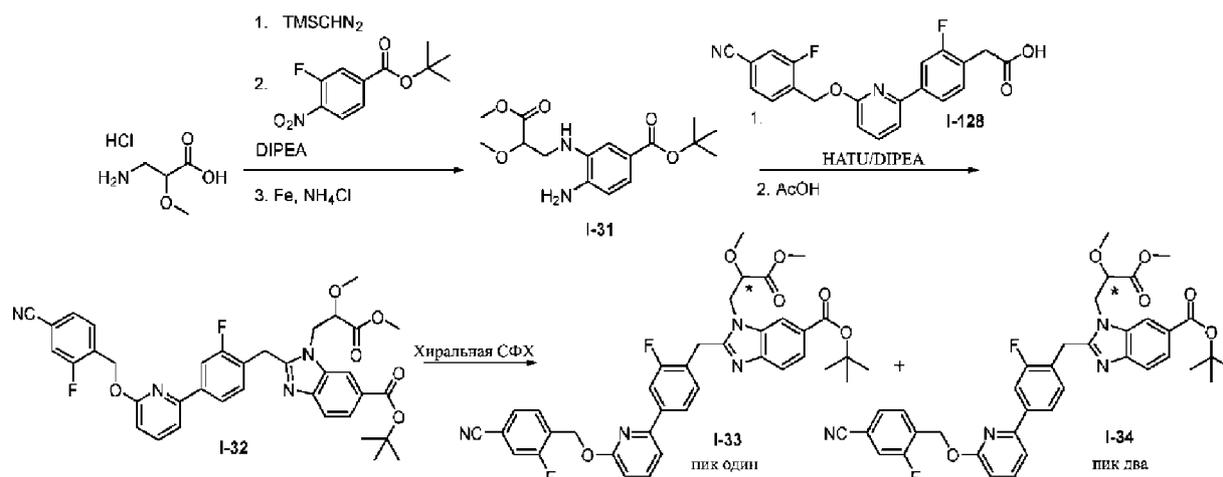
#### 4-(((6-бром-4-метилпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-30):

К раствору 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (0,878 г, 5,81 ммоль) в THF охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли трет-бутоксид калия (0,982 г, 8,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 2-бром-6-хлор-4-метилпиридином (1,00 г, 4,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ$  в течение 1 ч, затем нагревали до  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси изомеров Br/Cl: ES/MS  $m/z$ : 321.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 277.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

15

20

## Промежуточное соединение I-31, I-32, I-33 и I-34



### Трет-бутил 4-нитро-3-((2,3-диметокси-3-оксопропил)амино)бензоат:

Гидрохлорид 3-амино-2-метоксипропановой кислоты (355 мг, 2,3 ммоль) суспендировали в смеси DCM/метанол (5 мл, 3:1) и добавляли диазометан TMS (2,0 М, 1,1 мл, 2,3 ммоль) до тех пор, пока сохранялась слабая желтая окраска. Реакционную смесь гасили добавлением AcOH (~1 капли), концентрировали досуха, растворяли в MeTHF (3 мл) и снова концентрировали досуха. К полученному сырому аминоэфиру, растворенному в MeTHF (3 мл); добавляли трет-бутил-3-фтор-4-нитробензоат (500 мг, 2,1 ммоль) и DIPEA (1,1 мл, 6,2 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали, разводили EtOAc, промывали водн. NH<sub>4</sub>Cl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали: ES/MS: 355,1 (M+H<sup>+</sup>)

### Трет-бутил 4-амино-3-[(2,3-диметокси-3-оксопропил)амино]бензоат (I-31):

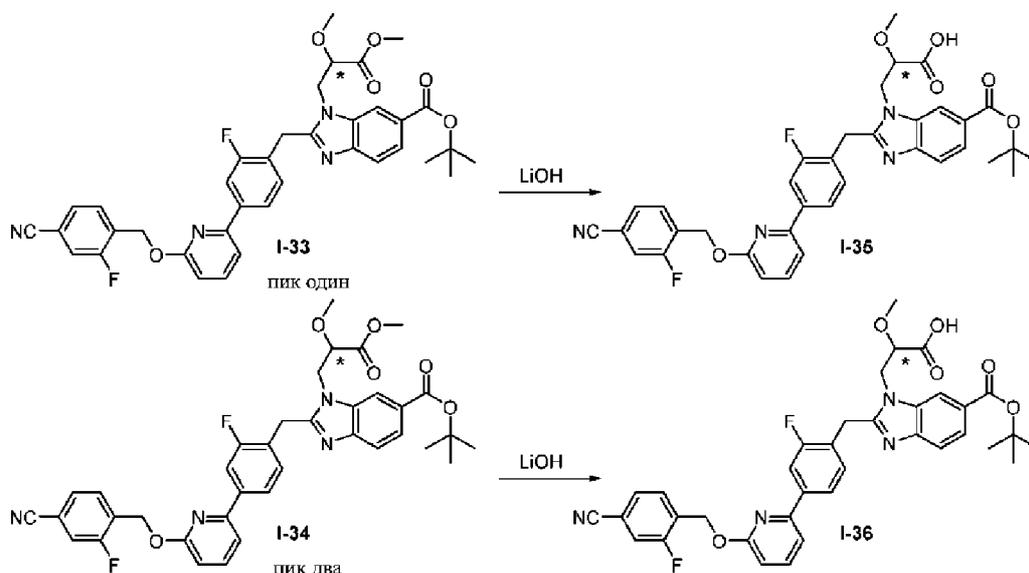
Неочищенный трет-бутил 4-нитро-3-((2,3-диметокси-3-оксопропил)амино)бензоат (~2,1 ммоль) из описанной выше реакции смешивали в этаноле (5 мл) с насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (2,5 мл) и порошке железа (579 мг, 10,4 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 45 минут, затем охлаждали, разводили EtOAc (10 мл), фильтровали через MgSO<sub>4</sub> и целит, концентрировали досуха и очищали колоночной хроматографией (40–85% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 325,1 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 7,47 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,68 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,11 (дд, J = 6,3, 3,6 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,56 (дд, J = 12,7, 3,8 Гц, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,44 (дд, J = 12,7, 6,4 Гц, 1H), 1,59 (с, 9H).

**Трет-бутил 2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]-3-(2,3-диметокси-3-оксопропил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-32):** 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]уксусная кислота (I-128, 240 мг, 0,63 ммоль), трет-бутил 4-амино-3-[(2,3-диметокси-3-

оксопропил)амино]бензоат (**I-31**, 235 мг, 0,73 ммоль), НАТУ (360 мг, 0,95 ммоль) и DIPEA (0,55 мл, 3,2 ммоль) объединяли в DCE/DMF (2:1, 3 мл) и перемешивали при 50 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали, разводили EtOAc и промывали водн. NH<sub>4</sub>Cl, водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 5 фильтровали и концентрировали. Неочищенные твердые вещества растворяли в AcOH (2 мл) и перемешивали при 70 °С в течение 20 минут, затем перемешивали при 85 °С в течение 35 минут и при 90 °С в течение 40 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха и очищали колоночной хроматографией (40–85% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке  
 10 соединения. ES/MS: 669,4 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8,22–8,06 (м, 1H), 7,97 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,76–7,63 (м, 4H), 7,47 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,3, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,64–4,36 (м, 4H), 4,13–4,09 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 1,66 (с, 9H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-д) δ -115,30–115,58 (м), -117,61.

15 **I-33 и I-34: Трет-бутил 2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]-3-(2,3-диметокси-3-оксопропил)бензимидазол-5-карбоксилат изомер 1 и изомер 2.** Трет-бутил 2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]-3-(2,3-диметокси-3-оксопропил)бензимидазол-5-карбоксилат, полученный в виде смеси 2 стереоизомеров, разделяли с помощью  
 20 хиральной СФХ (колонка IG с соразвителем 45% EtOH) с получением двух различных стереоизомеров (**I-33** и **I-34**).

#### Промежуточные соединения I-35 и I-36:



**3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол энантиомер 1 -**

**1-ил)-2-метоксипропановой кислоты (I-35):** Трет-бутил 2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]-3-(2,3-диметокси-3-

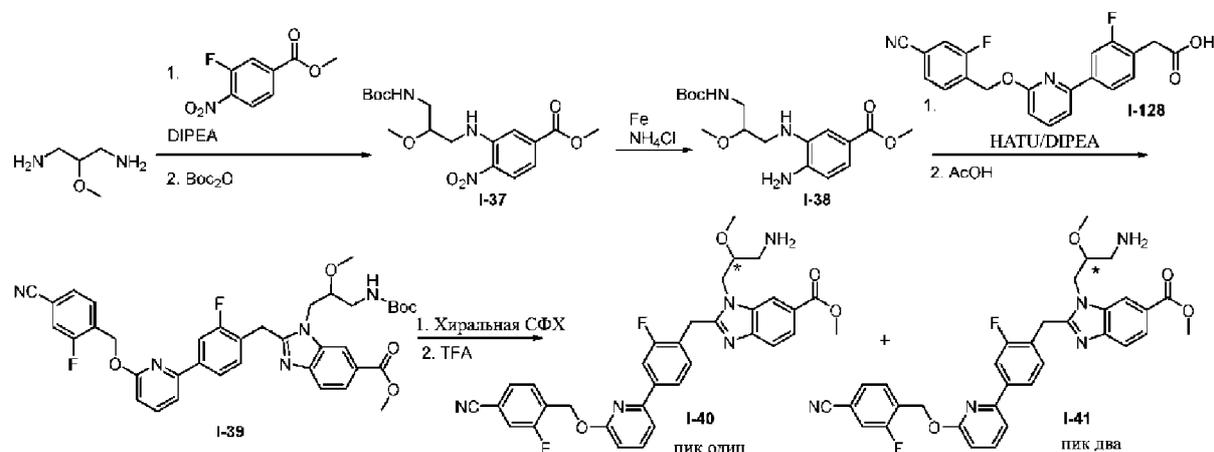
5 оксопропил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-33, пик 1) (151 мг, 0,23 ммоль) объединяли с моногидратом гидроксида лития (28 мг, 0,67 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,3 мл) и перемешивали при 30°C. Через 45 минут реакционную смесь разводили EtOAc (5 мл) и водн. HCl (1 М, 2 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в  
10 заголовке соединения: ES/MS: 655,2 (M+H<sup>+</sup>).

**3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол энантиомер 2 -**

**1-ил)-2-метоксипропановой кислоты (I-36):** Аналогичную процедуру использовали для гидролиза трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-

15 фторфенил]метил]-3-(2,3-диметокси-3-оксопропил)бензимидазол-5-карбоксилат, пик 2: ES/MS: 655,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Промежуточные соединения I-37, I-38, I-39, I-40, I-41:**



**Метил 3-[[3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метоксипропил]амино]-4-**

20 **нитробензоат (I-37):** метил-3-фтор-4-нитробензоат (1300 мг, 6,53 ммоль), 2-метоксипропан-1,3-диамин (1020 мг, 9,79 ммоль) и DIPEA (4,4 мл, 26 ммоль) объединяли в MeTHF (10 мл) и перемешивали в течение 3 часов при 75°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили DCM (10 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,3 г, 20 ммоль). Через 30 минут реакционную смесь разводили EtOAc  
25 (50 мл) и дважды промывали водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и один раз солевым раствором. Органическую фракцию сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали

колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS: 384,0 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил 4-амино-3-[[3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-**

**метоксипропил]амино]бензоат (I-38):** Метил 3-[[3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-

5 метоксипропил]амино]-4-нитробензоат (I-37, 1,8 г, 4,7 ммоль) смешивали с порошком железа (1,05 г, 18,8 ммоль). и насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (4,7 мл) в этаноле (20 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 10 минут, затем охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc (100 мл), фильтровали через целит и дважды промывали соевым раствором. Органическую фракцию сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и  
10 концентрировали с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS: 354,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил 3-[3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метоксипропил]-2-[[4-[6-**

**[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]бензимидазол-5-**

**карбоксилат (I-39):** Метил 4-амино-3-[[3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-

метоксипропил]амино]бензоат (I-38, 500 мг, 1,4 ммоль), 2-[4-[6-[(4-циано-2-

15 фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]уксусная кислота (I-128, 460 мг, 1,2 ммоль), NATU (689 мг, 1,81 ммоль) и DIPEA (1,05 мл, 6,05 ммоль) объединяли с DCE/DMF (2:1, 6 мл) и перемешивали при 50 °С в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали, разводили EtOAc и промывали водн. NH<sub>4</sub>Cl, водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и  
20 концентрировали. Неочищенные твердые вещества растворяли в DCE/AcOH (1:2, 5 мл) и перемешивали при 80 °С в течение 30 минут, затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии (40–85% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS: 698,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8,13 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78–7,63 (м, 4H), 7,48 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,2, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,89 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,67 – 3,56 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,12 (с, 1H), 1,49 (с, 9H).

**Метил-1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-((4-циано-2-**

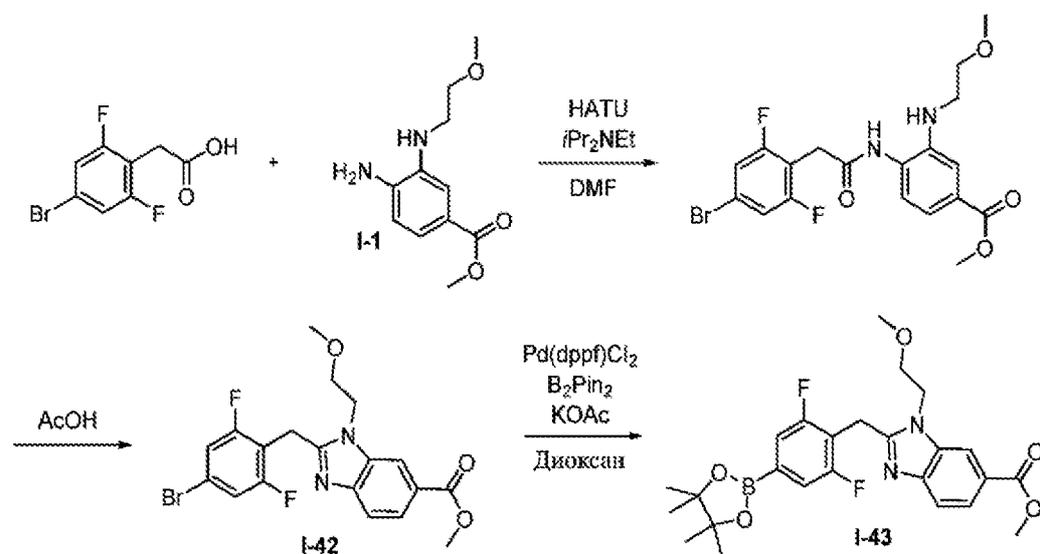
**фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-**

30 **карбоксилатный энантиомер 1 и 2 (I-40 и I-41):** Метил 3-[3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метоксипропил]-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат, полученный в виде смеси 2 стереоизомеров, разделяли с помощью хиральной СФХ (колонка IG с соразтворителем 40% EtOH) с получением двух различных стереоизомеров. Отделенные энантиомеры

отдельно подвергали TFA (65 экв.) при комнатной температуре в течение 5 минут.

Реакционные смеси разводили водой, гасили до pH 7 1M NaOH и три раза экстрагировали DCM. Объединенные органические фракции промывали водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением  
5 указанного в заголовке соединения. ES/MS: 598,5 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточные соединения I-42 и I-43:



#### Метил 4-[[2-(4-бром-2,6-дифторфенил)ацетил]амино]-3-(2-

метоксиэтиламино)бензоат: К раствору 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)уксусной кислоты

10 (3,67 г, 0,0146 моль), метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоата (3,00 г, 0,0134 моль), и 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU), 99% (3,78 г, 0,00993 моль) в DMF (35 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (11,7 мл, 0,0669 моль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разводили EtOAc, промывали 5% LiCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым

15 раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток переносили без дополнительной очистки. ES/MS m/z: 457,0, 459,0 (M+H<sup>+</sup>)

#### Метил-2-[(4-бром-2,6-дифторфенил)метил]-3-(2-

метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-42): Раствор метил-4-[[2-(4-бром-2,6-

20 дифторфенил)ацетил]амино]-3-(2-метоксиэтиламино)бензоата (6,12 г, 0,0134 моль) в AcOH (24 мл) и DCE (24 мл) нагревали при 60°C в течение 7 часов. Смесь

концентрировали и хроматографировали (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 439,0, 441,0 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H),

7,16 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 4,46 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,74 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

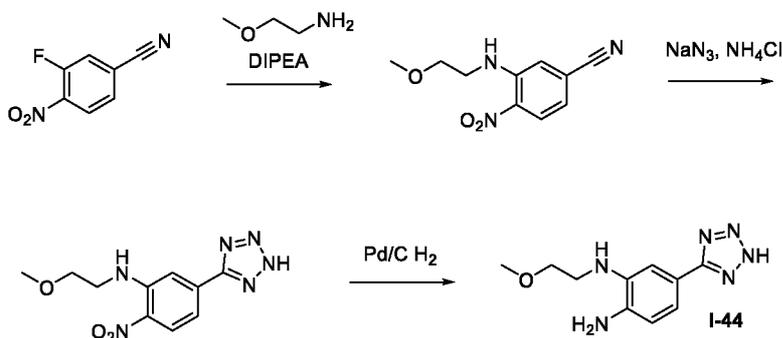
**Метил-2-[[2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-43): В**

5 круглодонную колбу на 200 мл помещают смесь метил-2-[(4-бром-2,6-дифторфенил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (1000 мг, 2,28 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (695 мг, 2,74 ммоль), (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (81,5 мг, 0,115 ммоль) и ацетат калия (671 мг, 6,84 ммоль) продували

10 Ag/вакуумом 3х. К этому добавляли диоксан (24 мл) и смесь дегазировали в течение 5 мин с помощью Ag. Смесь нагревали при 100 °С в течение 3,5 ч. Смесь фильтровали через целитовую пробку, разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия и хроматографировали (элюент: EtOAc/гексаны). Полученное соединение разводили EtOAc, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>

15 дважды и сушили над сульфатом магния. Органический экстракт фильтровали и концентрировали, затем разводили с помощью EEt<sub>2</sub>O (2 мл) и обрабатывали ультразвуком с получением осадка. К этому добавляли гексан и смесь фильтровали и промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 487,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17–8,07 (м, 1H), 7,97 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,45 (т, J = 5,2 Гц, 4H), 3,97 (с, 3H), 3,71 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,30 (с, 20 3H), 1,35 (с, 12H)

**Промежуточное соединение I-44:**



**3-(2-метоксиэтиламино)-4-нитробензонитрил:** Раствор 3-фтор-4-нитробензонитрила (2 г, 12,04 ммоль), 2-метоксиэтанамина (1,25 мл, 14,79 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (3,2 мл, 18,37 ммоль) в DMF перемешивали при комнатной

25 температуре в течение двух дней. Смесь разводили EtOAc, промывали 5% LiCl и солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия с получением

указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 222 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (дд, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,21 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,89 (дт, J = 8,8, 1,5 Гц, 1H), 3,71 (дд, J = 5,6, 4,8 Гц, 2H), 3,51 (к, J = 5,2 Гц, 2H), 3,45 (д, J = 1,0 Гц, 3H).

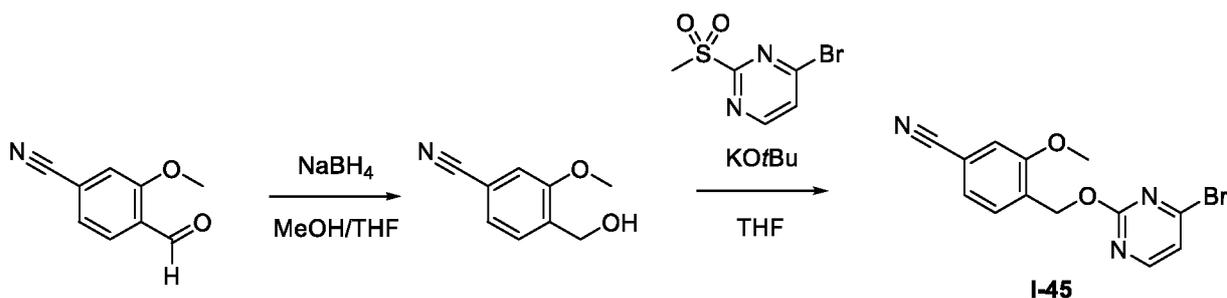
**N-(2-метоксиэтил)-2-нитро-5-(2H-тетразол-5-ил)анилин: В**

5 круглодонную колбу на 200 мл помещали суспензию 3-(2-метоксиэтиламино)-4-нитробензонитрила (2,563 г, 11,6 ммоль), азида натрия (1,51 г, 23,2 ммоль) и хлорида аммония (1,24 г, 23,2 ммоль) в DMF (50 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали 5% LiCl (3×50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия с  
10 получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 265,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,32 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 3,82–3,69 (м, 2H), 3,66 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,01 (д, J = 0,5 Гц, 4H).

**N-2-(2-метоксиэтил)-4-(2H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин (I-44):**

15 Раствор N-(2-метоксиэтил)-2-нитро-5-(2H-тетразол-5-ил)анилина (93 мг, 352 мкмоль) в EtOH (25 мл) трижды дегазировали Ar под вакуумом. Добавляли Pd/C (10%, 37,7 мг, 0,0354 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре баллоном с водородом в течение ночи. Смесь фильтровали через целитовую пробку, промывали EtOAc и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта, который использовали в последующих стадиях без дополнительной очистки. ES/MS m/z: 235,2 (M+H<sup>+</sup>)

20 **Промежуточное соединение I-45:**



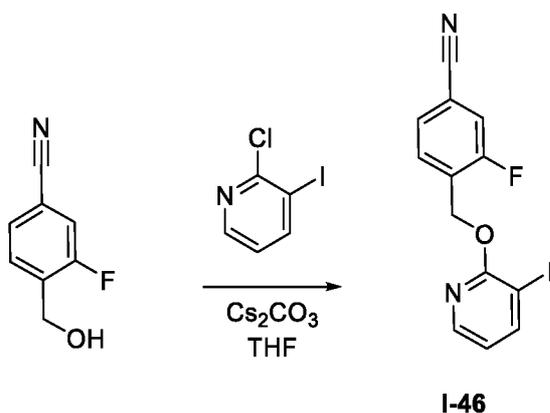
25 **4-(гидроксиметил)-3-метоксибензонитрил:** В круглодонной колбе объемом 500 мл 4-формил-3-метокси-бензонитрил (3,46г, 0,0215 моль) растворяли в MeOH (115 мл) и THF (115 мл). Смесь охлаждали до 0 °С, затем порциями добавляли боргидрид натрия (0,813 г, 0,0215 моль). Смесь перемешивали при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 часов. Добавляли EtOAc (175 мл), затем воду (50 мл) и медленно NH<sub>4</sub>Cl (50 мл, выделение газа). Добавляли солевой раствор и смесь распределяли. Органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали, затем повторно разводили EtOAc и сушили над сульфатом натрия с получением неочищенного остатка, который разводили

EtOAc (200 мл) и перемешивали с насыщенным водным раствором сегнетовой соли в течение 2 часов. Слои разделяли и органический экстракт сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 (дд, J = 7,7, 1,0 Гц, 1H),  
5 7,35 (дд, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).

**4-[(4-бромпиридин-2-ил)оксиметил]-3-метоксибензонитрил (I-45):** В круглодонной колбе объемом 100 мл раствор 4-(гидроксиметил)-3-метоксибензонитрила (0,918 г, 0,00563 моль) в THF (15 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли трет-бутоксид калия (1,00 М в THF, 5,10 мл, 0,00510 моль) и смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°С.

10 В отдельной круглодонной колбе 100 мл раствор 4-бром-2-метилсульфонилпиримидина (1,20 г, 0,00506 моль) в THF (15 мл) охлаждали до -78 °С. Раствор бензилового спирта и смеси KOtBu добавляли через шприц в течение 5 мин и перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. Смесь разводили 60 мл EtOAc и 30 мл воды. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали  
15 колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 321,91 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 3,92 (с, 3H).

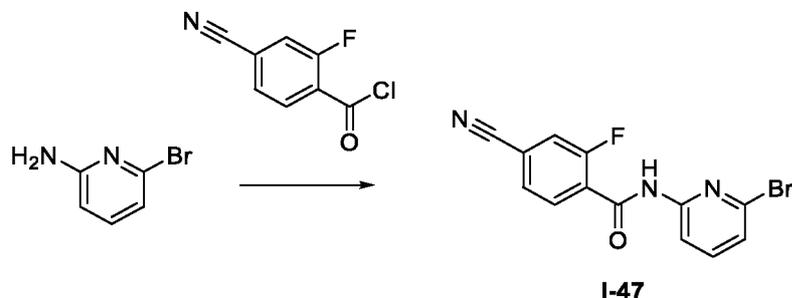
#### Промежуточное соединение I-46:



20 **3-фтор-4-[(3-йод-2-пиридил)оксиметил]бензонитрил (I-46):** Суспензию 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (0,757 г, 5,01 ммоль), 2-хлор-3-йодпиридина (1,00 г, 4,18 ммоль) и карбоната цезия (2,45 г, 7,52 ммоль) в THF (15 мл) нагревали при 80 °С до израсходования исходного материала. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым  
25 раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16–8,07 (м, 2H), 7,79 (дд,  $J = 8,0, 7,1$  Гц, 1H), 7,52 (дд,  $J = 7,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 9,3, 1,5$  Гц, 1H), 6,74 (дд,  $J = 7,6, 4,9$  Гц, 1H), 5,57 (д,  $J = 1,1$  Гц, 2H).

#### Промежуточные соединения I-47:



5

#### **N-(6-бром-2-пиридил)-4-циано-2-фторбензамид (I-47):**

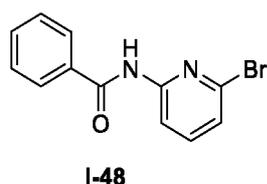
К суспензии 6-бромпиридин-2-амина (1050 мг, 0,578 ммоль) и 4-циано-2-фторбензоилхлорида (138 мг, 0,751 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (0,1 мл, 1,24 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разводили  $\text{EtOAc}$  и промывали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и соевым

10 раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с

получением указанного в заголовке соединения. ES/MS  $m/z$ : 320,0, 322,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,95 (д,  $J = 11,9$  Гц, 1H), 8,35 (дд,  $J = 8,2, 0,7$  Гц, 1H), 8,27 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,66 (ддд,  $J = 8,0, 4,7, 3,2$  Гц, 2H), 7,57 (дд,  $J = 10,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J = 7,7,$

15 0,7 Гц, 1H).

#### Промежуточное соединение I-48:

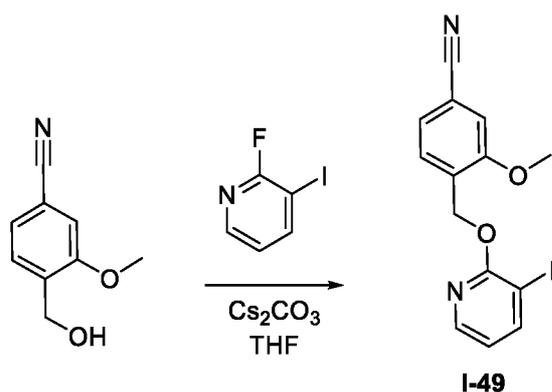


#### **N-(6-бром-2-пиридил)бензамид (I-48):**

получали способом, описанным для **I-47**, заменяя 4-циано-2-фторбензоилхлорид

20 бензоилхлоридом. ES/MS  $m/z$ : 277,0, 279,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,39 (дд,  $J = 8,2, 0,7$  Гц, 1H), 8,07–7,87 (м, 2H), 7,70–7,57 (м, 2H), 7,57–7,47 (м, 2H), 7,41–7,19 (м, 1H).

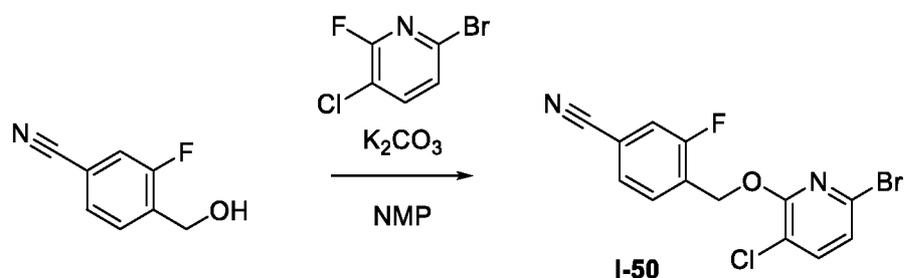
#### Промежуточное соединение I-49:



**4-[(3-йод-2-пиридил)оксиметил]-3-метоксибензонитрил (I-49):**

Суспензию 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (0,128 г, 0,784 ммоль), 2-фтор-3-йодпиридина (0,150 г, 0,673 ммоль) и карбоната цезия (0,400 г, 1,23 ммоль) в THF (3 мл) нагревали при 80 °С в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 366,9 (M+H<sup>+</sup>);  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (дд, J = 4,9, 1,7 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,51 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H).

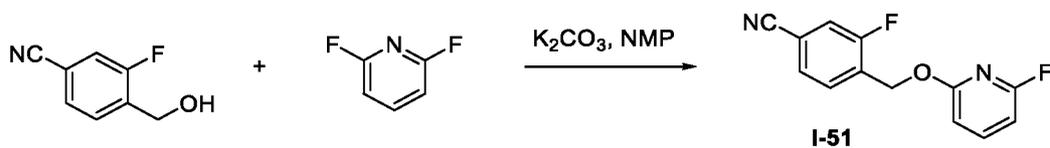
**Промежуточное соединение I-50:**



**4-[(6-бром-3-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-50):**

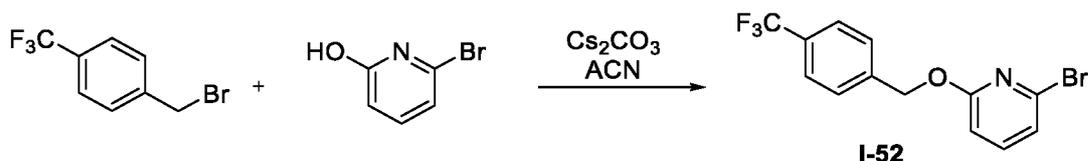
Суспензию 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (0,237 г, 1,57 ммоль), 6-бром-3-хлор-2-фторпиридина (0,300 г, 1,43 ммоль) и карбоната калия (0,591 г, 4,28 ммоль) в NMP (5 мл) нагревали при 100 °С в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали 5% раствором LiCl (3х). Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,59–7,47 (м, 2H), 7,43 (дд, J = 9,3, 1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -112,14--116,85 (м).

**Промежуточное соединение I-51:**



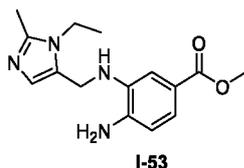
**3-фтор-4-[(6-фтор-2-пиридил)оксиметил]бензонитрил (I-51):** Суспензию 2,6-дифторпиридина (0,39 мл, 4,34 ммоль), 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (0,72 г, 4,78 ммоль) и карбоната калия (1,8 г, 13,03 ммоль) в NMP (10 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали водным 5% раствором LiCl (3х). Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке продукта. ES/MS: 247,0 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (к, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 9,3, 1,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,56 (дд, J = 7,8, 2,4 Гц, 1H), 5,48 (д, J = 1,2 Гц, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -70,47 (д, J = 8,7 Гц), -112,50--117,78 (м).

#### Промежуточное соединение I-52



**2-бром-6-((4-(трифторметил)бензил)окси)пиридин (I-52):** 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (239 мг, 1 ммоль) добавляли к 6-бромпиридин-2-олу (190 мг, 1,1 ммоль) и карбонату цезия (360 мг, 1,1 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь фильтровали через целит и концентрировали путем ротационного выпаривания. Продукт использовали без дополнительной очистки с получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,66 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H).

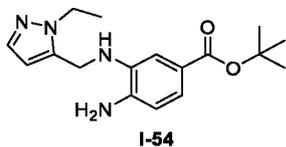
#### Промежуточное соединение I-53



**Метил-4-амино-3-(((1-этил-2-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат (I-53):** Метил-4-амино-3-(((1-этил-2-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат получали способом, описанным для I-1, заменяя

метоксиэтиламин хлор-[(3-этил-2-метилимидазол-4-ил)метил]имино-лямбда-5-хлораном.  
ES/MS: 289,3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-54



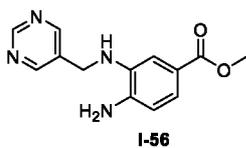
**трет-бутил-4-амино-3-(((1-этил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)бензоат (I-54):** трет-бутил 4-амино-3-(((1-этил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)бензоат получали так же, как описано для I-1, но заменяя метоксиэтиламин на (1-этил-1H-пиразол-5-ил)метанаминами  
ES/MS: 317,4 (M+H<sup>+</sup>).

#### 10 Промежуточное соединение I-55



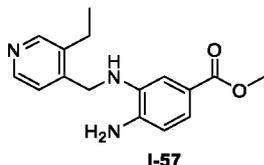
**Метил-4-амино-3-(((1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат (I-55):** Метил-4-амино-3-(((1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазол-5-ил)метил)амино)бензоат получали так же, как описано для I-1, заменяя метоксиэтиламин на (1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазол-5-ил)метанаминами: ES/MS: 305,4 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-56



**Метил 4-амино-3-((пиридин-5-илметил)амино)бензоат (I-56):** Метил-4-амино-3-((пиридин-5-илметил)амино)бензоат получали так же, как описано для I-1, заменяя метоксиэтиламин пиридин-5-илметанаминами. ES/MS: 259,3 (M+H<sup>+</sup>).

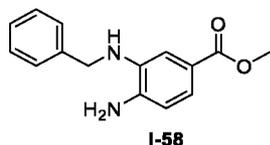
#### Промежуточное соединение I-57



**Метил-4-амино-3-(((3-этилпиридин-4-ил)метил)амино)бензоат (I-57):**

Метил-4-амино-3-(((3-этилпиридин-4-ил)метил)амино)бензоат получали так же, как описано для I-1, заменяя метоксиэтиламин на 3-этил-4-пиридил)метанамином: ES/MS: 286,3 (M+H<sup>+</sup>).

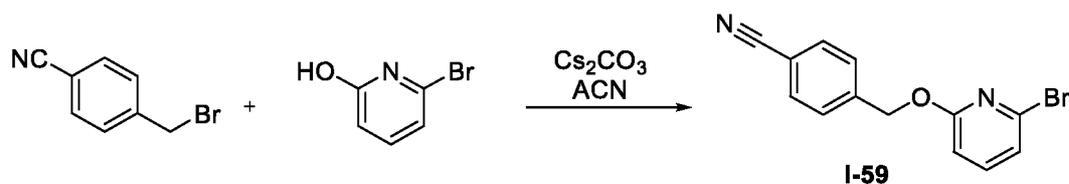
5 **Промежуточное соединение I-58**



**Метил-4-амино-3-(бензиламино)бензоат (I-58):** Метил-4-амино-3-(бензиламино)бензоат получали так же, как описано для I-1, заменяя метоксиэтиламин фенилметанамином. ES/MS: 257,3 (M+H<sup>+</sup>).

10

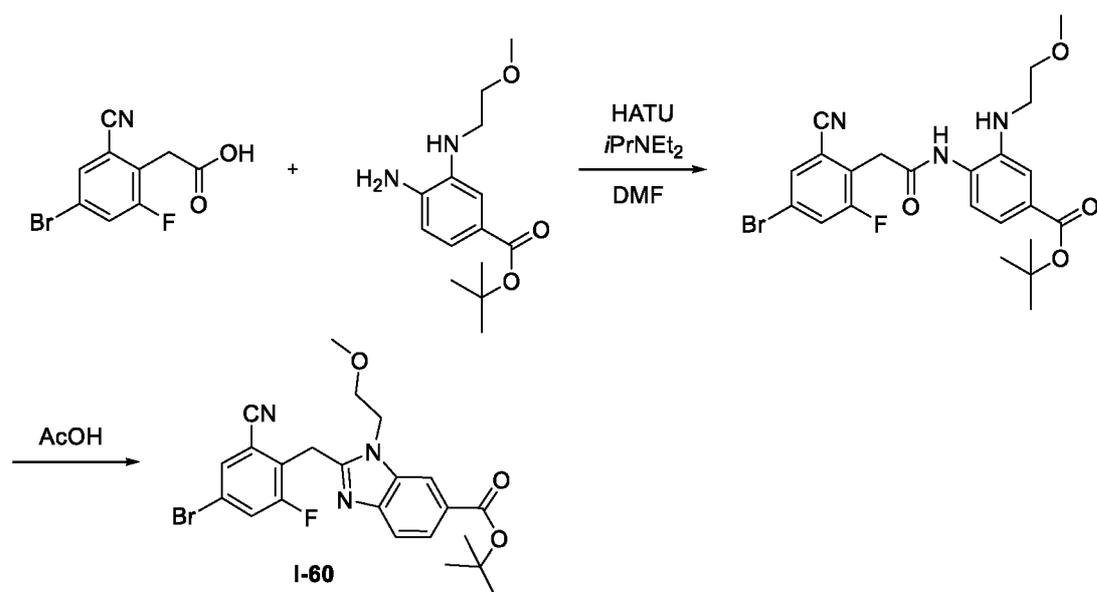
**Промежуточное соединение I-59**



**4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (I-59):** 4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил получали так же, как описано для I-51,

15 заменяя 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол 4-(бромметил)бензонитрилом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,79–7,64 (м, 2H), 7,59 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (дд, J = 8,1, 7,5 Гц, 1H), 7,19–7,05 (м, 1H), 6,80 (дд, J = 8,1, 0,6 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H).

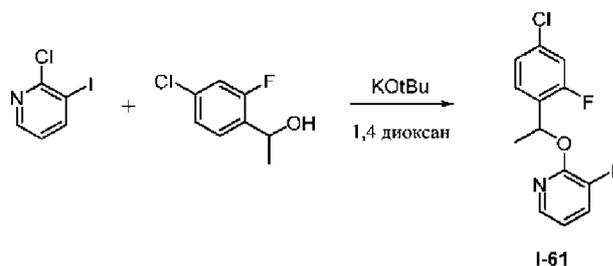
**Промежуточное соединение I-60**



**Трет-бутил 2-(4-бром-2-циано-6-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-**

**бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-60):** трет-бутил 2-(4-бром-2-циано-6-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали так же, как описано для промежуточного соединения I-5, заменяя 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусной кислоты с 2-(4-бром-2-циано-6-фторфенил)уксусной кислотой. ES/MS: 488,7 (M+H<sup>+</sup>).

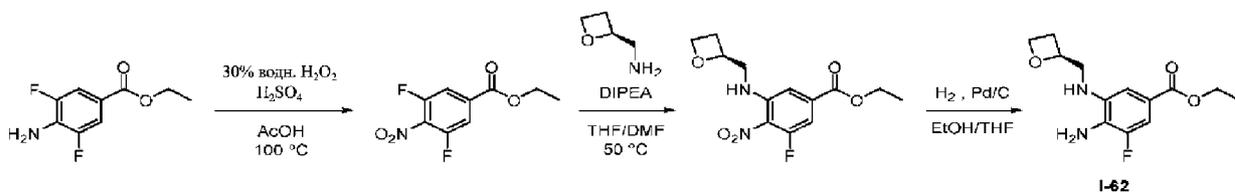
**Промежуточное соединение I-61**



**2-(1-(4-хлор-2-фторфенил)этокси)-3-йодопиридин (I-61):** 3-фтор-4-

(гидроксиметил)бензонитрил (0,875 г, 5,01 ммоль) и 2-хлор-3-йодпиридин (1,00 г, 4,18 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8,0 мл) и порциями добавляли трет-бутоксид калия (0,703 г, 6,26 ммоль). После добавления смесь герметично закрывали и нагревали до 110 °С в течение 8 часов. После завершения реакции, смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *под вакуумом*. Затем остаток очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (элюент: градиент EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

**Промежуточное соединение I-62**

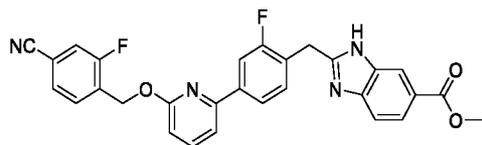


**Этил 3,5-дифтор-4-нитробензоат:** Этил-4-амино-3,5-дифторбензоат (5,00 г, 24,9 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (50,0 мл) и последовательно добавляли серную кислоту (12,1 М, 2,05 мл, 24,9 ммоль) и перекись водорода (30% водный раствор, 46,7 мл, 74,6 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем медленно выливали в 300 мл ледяной воды при перемешивании. Затем смесь разводили EtOAc (200 мл), переносили в делительную воронку и собирали органическую фазу. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл) и объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

**Этил (S)-3-фтор-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат:** Этил-3,5-дифтор-4-нитробензоат (2,50 г, 10,8 ммоль) и (S)-оксетан-2-илметанамин (989 мг, 11,4 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (12,0 мл) и добавляли N,N-диметилформамид (6,0 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (9,42 мл, 54,1 ммоль). Смесь нагревали до 50 °С в течение 16 часов. После этого смесь концентрировали *под вакуумом* и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: 0–25% EtOAc/гексаны) с получением продукта. ES/MS: 299,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Этил (S)-4-амино-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (I-62):** Этил (S)-3-фтор-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (2,20 г, 7,38 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (5 мл) и смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Затем добавляли палладий на угле (загрузка 10 мас.%, 785 мг, 0,74 ммоль) и барботирование продолжали в течение 5 минут. Затем через раствор барботировали водород в течение одной минуты, а затем смесь выдерживали в атмосфере водорода из баллона в течение 21 часа. После этого реакцию останавливали и смесь фильтровали через целит. Фильтр промывали EtOAc (2×20 мл) и метанолом (2×10 мл) и фильтрат концентрировали *под вакуумом* с получением этил(S)-4-амино-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (I-62). ES/MS: 269,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ) δ 7,44–7,30 (м, 2H), 5,13 (кд, J = 7,1, 3,4 Гц, 1H), 4,72 (ддд, J = 8,7, 7,4, 6,0 Гц, 1H), 4,62 (дт, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 4,33 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,58–3,30 (м, 2H), 2,76 (дтд, J = 11,4, 8,0, 6,1 Гц, 1H), 2,56 (ддт, J = 11,3, 9,0, 7,1 Гц, 1H), 1,37 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

### Промежуточное соединение I-63



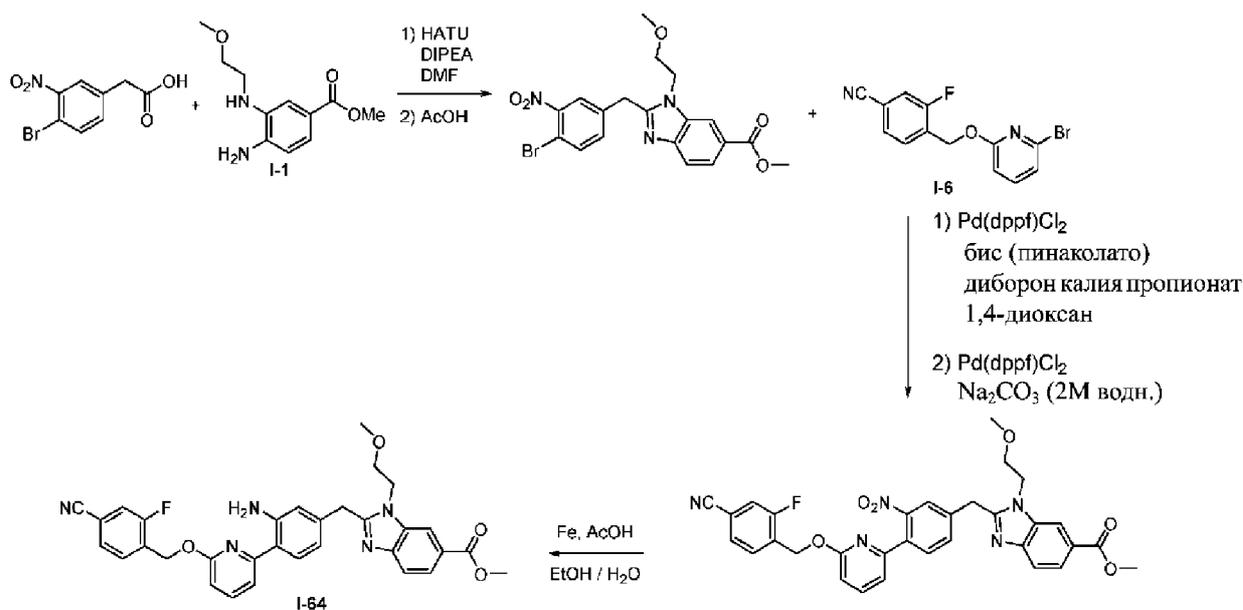
I-63

### Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-

**фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-63):** Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-

- 5 фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат  
получали идентично тому, как описано для **способа 29** с заменой 2-(3'-((4-циано-2-  
фторбензил)окси)-3,4'-дифтор-(1,1'-бифенил)-4-ил)уксусной кислоты на 2-(4-(6-((4-циано-  
2-фторфенил)метокси)-2-пиридил)-2-фторфенил)уксусную кислоту: ES/MS: 511,2  
(M+H<sup>+</sup>).

### 10 Промежуточное соединение I-64



### Метил-2-(4-бром-3-нитробензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

**бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** 2-(4-бром-3-нитрофенил)уксусную кислоту (1000 мг,

3,85 ммоль), метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (**I-1**), 862 мг, 3,85 ммоль) и

- 15 O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (2485 мг, 5,77  
ммоль) растворяли в DMF (8 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,35 мл, 19,2  
ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого  
смесь разводили EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу собирали и водную  
фазу экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы сушили над  
20 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток растворяли в уксусной  
кислоте (20 мл) и нагревали до 75 °C. Через 7 часов смесь концентрировали *под вакуумом*

и смесь разводили EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл).

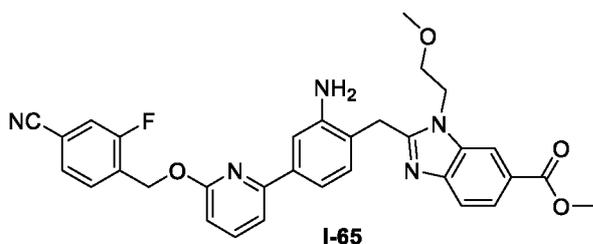
Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*.

Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: 20–  
5 100% гексанов/EtOAc): ES/MS: 448,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-нитробензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** Во флакон добавляли метил-2-(4-бром-3-нитробензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (0,350 г, 0,781 ммоль), бис(пинаколато)диборон (300 мг, 1,17 ммоль),  
10 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (54 мг, 0,078 ммоль) и пропионат калия (263 мг, 2,34 ммоль). Добавляли DMF (10 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение двух минут. Флакон закрывали и смесь нагревали в течение 1 часа при 100 °C. По прошествии этого времени ЖХ/МС показала превращение арилбромиды в промежуточную бороновую кислоту, и смесь охладили до комнатной температуры. В это время добавляли водный раствор карбоната натрия (1,5 M,  
15 1,56 мл, 2,34 ммоль), затем Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (54 мг, 0,078 ммоль) и 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (**I-6**, 360 мг, 1,17 ммоль). Флакон повторно закрывали и нагревали до 90 °C в течение 3 часов. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Собирали органическую фазу и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные  
20 органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 20-80 EtOAc/гексаны) с получением необходимого продукта: ES/MS: 596,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-(3-амино-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-64**):** Метил-2-(4-  
25 (6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-нитробензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (40 мг, 0,0675 ммоль) растворяли в этаноле (0,50 мл), добавляли воду (0,15 мл) и уксусную кислоту (0,15 мл). Затем к смеси добавляли порошок железа (38 мг, 0,675 ммоль) и нагревали смесь до 70 °C. Через 2 часа смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Остаток разводили EtOAc (10 мл) и  
30 водой (10 мл). Собирали органическую фазу и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 20–80 EtOAc/гексаны) с получением требуемого продукта. ES/MS: 566,3 (M+H<sup>+</sup>).

**Промежуточное соединение I-65**



### Метил-2-(2-амино-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-

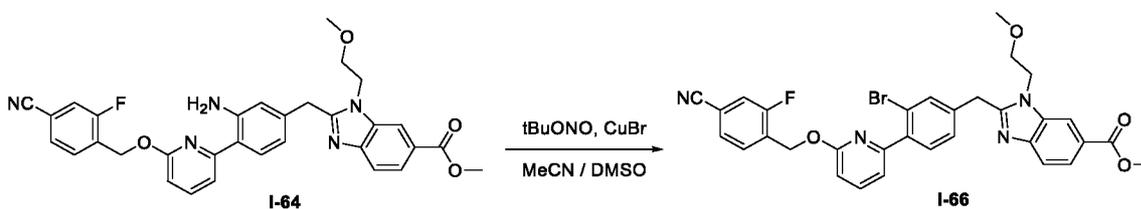
ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-65): Метил-2-(2-

амино-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

5 бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали так же, как описано для I-64, заменяя 2-(4-бром-3-нитрофенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-нитрофенил)уксусную кислоту.

ES/MS: 566,2 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-66



### Метил-2-(3-бром-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-

ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-66): Метил-2-(3-

амино-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

10 бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-64, 26 мг, 0,0460 ммоль) и бромид меди (I) (20 мг, 0,140 ммоль) суспендировали в EtOAc (1,0 мл) и MeCN (1,0 мл). После перемешивания в

15 течение 5 минут добавляли tBuONO и смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 3 часов. Затем остаток разводили EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным

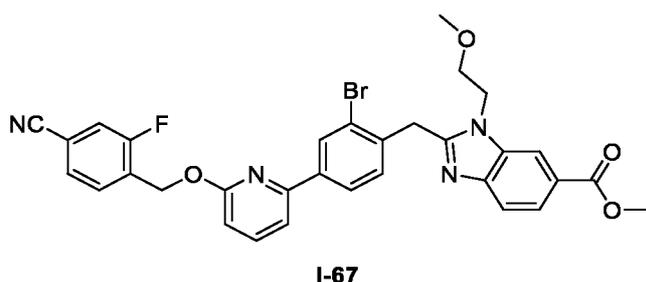
водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали

хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc в гексанах) с получением желаемого

20 продукта. ES/MS: 631,0 (M+H<sup>+</sup>).

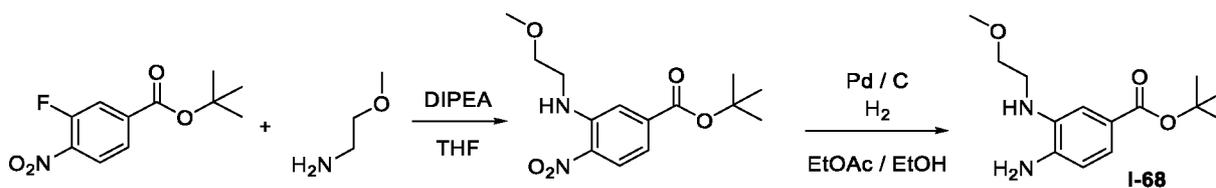
### Промежуточное соединение I-67



### Метил-2-(2-бром-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-67):

Метил-2-(2-бром-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали так же, как описано для I-66, заменяя метил-2-(3-амино-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат I-64 метил-2-(2-амино-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилатом I-65. ES/MS: 631,1 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-68



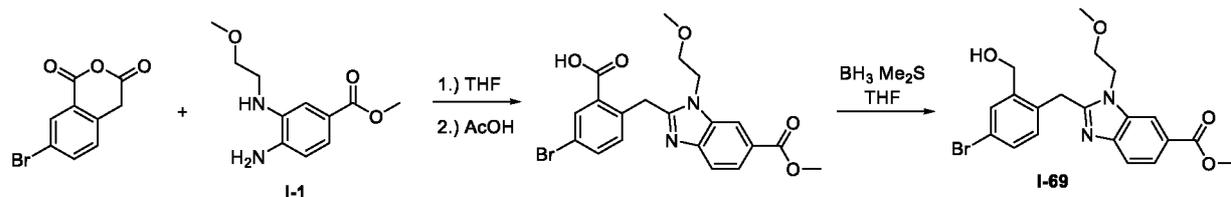
### Трет-бутил 3-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоат:

В круглодонную колбу 500 мл добавляли трет-бутил-3-фтор-4-нитробензоат (10 г, 41,5 ммоль). Материал растворяли в THF (150 мл) и добавляли 2-метоксиэтанамин (7,2 мл, 82,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (21,7 мл, 124 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 15 ночи. После этого смесь концентрировали для удаления большей части THF и неочищенный материал растворяли в EtOAc (400 мл). Органические слои промывали 50% NH<sub>4</sub>Cl (2 x 100 мл) и соевым раствором (1x 50 мл). Затем органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки: ES/MS: 297,1 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,21 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 3,72 (дд, J = 5,8, 4,8 Гц, 2H), 3,57 (к, J = 5,2 Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,62 (с, 9H).

### Трет-бутил 4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-68):

В круглодонную колбу 1 л добавляли трет-бутил-3-(2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоат (13 г, 43,9 ммоль), этанол (100 мл) и EtOAc (50 мл). Смесь перемешивали и обрабатывали 25 ультразвуком до растворения всех материалов. Азот барботировали через смесь в течение 5 минут, а затем добавляли палладий на угле (10% мас., 2,33 г, 2,19 ммоль). Водород барботировали через смесь в течение 5 минут и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Затем азот барботировали через колбу в течение 10 минут, а затем смесь фильтровали через целит для удаления катализатора. Фильтрат концентрировали 30 при пониженном давлении и использовали без дополнительной очистки: ES/MS: 267,2 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-69



#### 5-бром-2-((6-(метоксикарбонил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

бензо[d]имидазол-2-ил)метил)бензойная кислота: В круглодонную колбу 100 мл

5 добавляли 7-бромизохроман-1,3-дион (1,18 г, 4,91 ммоль), метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (I-1, 1 г, 4,46 ммоль) и THF (20 мл). Смесь перемешивали 16 часов при 55 °С. После этого добавляли AcOH (6 мл) и смесь перемешивали 24 часа при 60 °С. Анализ методом ЖХ-МС показал превращение в желаемый продукт. Летучие вещества выпаривали и неочищенную смесь растирали с Et<sub>2</sub>O (20 мл). Полученное

10 твердое вещество высушивали в вакууме и переносили: ES/MS. 447,6 (M<sup>+</sup>)

#### Метил-2-(4-бром-2-(гидроксиметил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

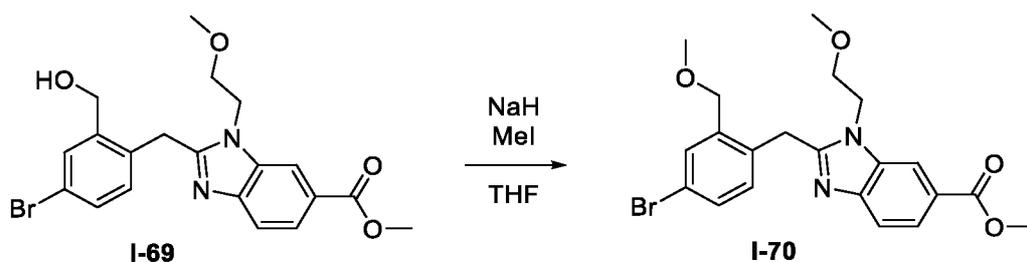
бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-69): В круглодонной колбе 100 мл 5-бром-2-((6-

(метоксикарбонил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)бензойную кислоту (300 мг, 0,67 ммоль) растворяли в сухом THF (20 мл) в атмосфере азота и раствор

15 охлаждали до 0 °С. С помощью шприца по каплям добавляли диметилсульфид борана (0,083 мл, 0,87 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °С, затем медленно нагревали до комнатной температуры. Медленно добавляли метанол (2 мл) для гашения, затем воду (10 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и

20 концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc в гексанах) с получением I-69. ES/MS: 433,1 (M<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-70

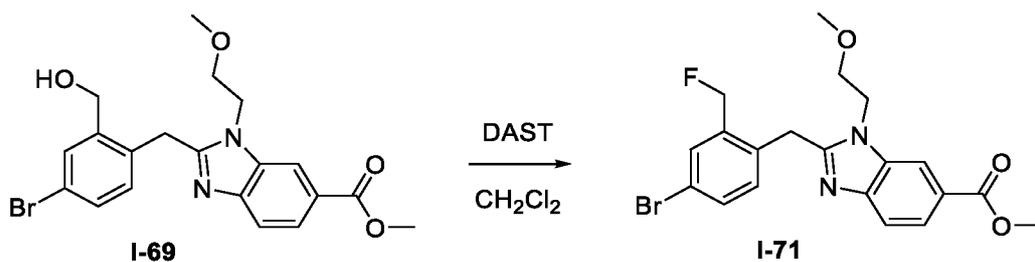


25 Метил-2-(4-бром-2-(метоксиметил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-70): Во флакон объемом 40 мл добавляли метил-2-[[4-бром-2-(гидроксиметил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат

(**I-69**) (100 мг, 0,23 ммоль) и THF (2 мл). Раствор охлаждали до 0 °С и добавляли NaN (60% минеральной дисперсии, 18 мг, 0,46 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали 15 мин при 0 °С, добавляли йодметан (0,073 мл, 1,15 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили 3 каплями воды и неочищенную смесь добавляли непосредственно в колонку для загрузки с диоксидом кремния.

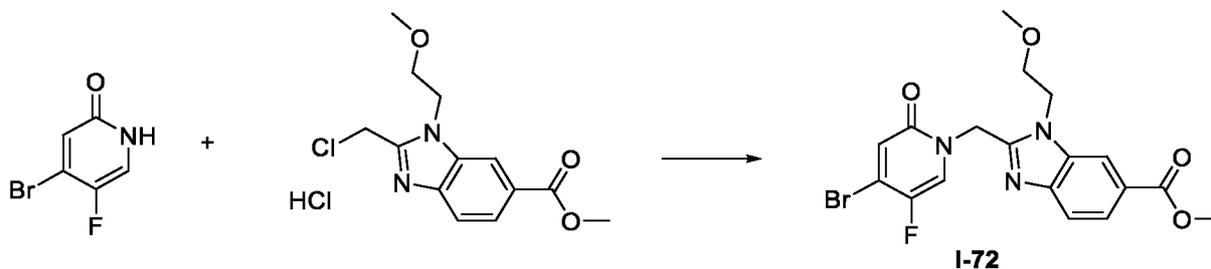
Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc в гексанах) с получением **I-70**. ES/MS: 447,1 (M+).

### Промежуточное соединение **I-71**



**Метил-2-(4-бром-2-(фторметил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-71**):** Во флакон объемом 40 мл добавляли метил-2-[[4-бром-2-(гидроксиметил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (**I-69**) (100 мг, 0,23 ммоль) и дихлорметан (5 мл). Раствор помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0 °С. Через шприц добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,03 мл, 0,23 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Смесь разводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и промывали один раз водой (5 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc в гексанах) с получением **I-71**. ES/MS: 435,1 (M+).

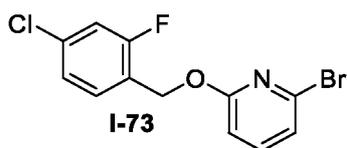
### Промежуточное соединение **I-72**



**Метил-2-((4-бром-5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-72**):** Во флакон объемом 20 мл добавляли гидрохлорид метил-2-(хлорметил)-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (416 мг, 1,3 ммоль), 4-бром-5-фтор-1H-пиридин-2-он (250 мг, 1,3 ммоль),

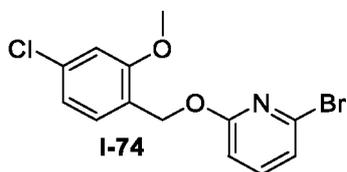
карбонат калия (900 мг, 6,51 ммоль) и DMF (4 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,45 мл, 2,6 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. ЖХ-МС показала смесь двух продуктов (O-алкилирование и N-алкилирование), что способствует более полярному продукту (N-алкилирование). Смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали водой (15 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc в гексанах) с получением **I-72**. ES/MS: 438,1 (M<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-73



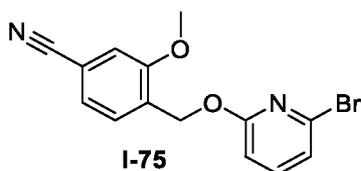
10 **2-бром-6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин (I-73):** 2-бром-6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин получали так же, как описано для **I-6**, заменяя 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил на (4-хлор-2-фторфенил)метанол. ES/MS: 317,8 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,52–7,45 (м, 2H), 7,19–7,02 (м, 3H), 6,75 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,43–5,38 (м, 2H).

### 15 Промежуточное соединение I-74



20 **2-бром-6-((4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиридин (I-74):** 2-бром-6-((4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиридин получали так же, как описано для **I-6**, заменяя 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил на (4-хлор-2-метоксифенил)метанол. ES/MS: 329,9 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,49–7,39 (м, 2H), 7,09 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

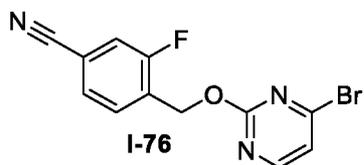
### Промежуточное соединение I-75



25 **4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-3-метоксибензонитрил (I-75):** Во флакон объемом 20 мл добавляли 6-бромпиридин-2-ол (231 мг, 1,33 ммоль), 4-

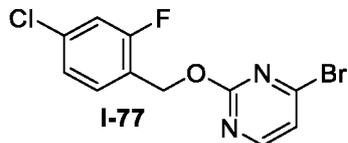
(бромметил)-3-метоксибензонитрил (300 мг, 1,33 ммоль), карбонат серебра(II) (1,1 г, 3,98 ммоль) и толуол (10 мл). Смесь нагревали при 100 °С в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали и фильтровали через целит для удаления твердого осадка, промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и неочищенный остаток очищали хроматографией на  
5 силикагеле (элюент: EtOAc в гексанах) с получением **I-75**. ES/MS: 319,1 (M+).

#### Промежуточное соединение I-76



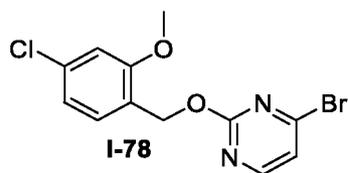
**4-(((4-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-76):** 4-(((4-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил получали так же, как описано  
10 для **I-45**, заменяя 4-(гидроксиметил)-3-метоксибензонитрил на 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил. ES/MS: 319,9 (M+). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,55–5,48 (м, 2H), 3,93 (с, 3H).

#### Промежуточное соединение I-77



**4-бром-2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин (I-77):** 4-бром-2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин получали так же, как описано для **I-45**, заменяя 4-(гидроксиметил)-3-метоксибензонитрил на (4-хлор-2-фторфенил) метанол. ES/MS: 318,9 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,31 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,1 Гц, 1H),  
20 7,21 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,19–7,13 (м, 2H), 5,51–5,46 (м, 2H).

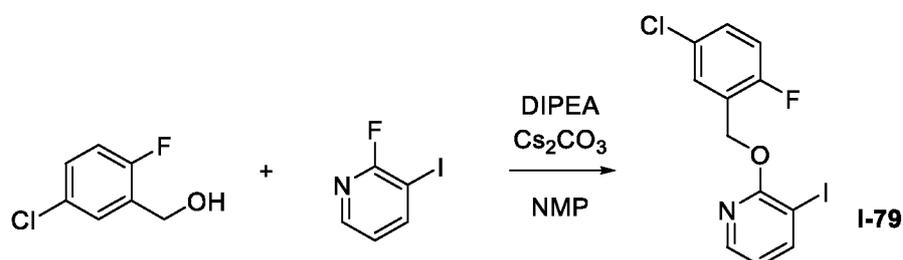
#### Промежуточное соединение I-78



**4-бром-2-((4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиридин (I-78):** 4-бром-2-((4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиридин получали так же, как описано для **I-45**, заменяя 4-(гидроксиметил)-3-метоксибензонитрил на (4-хлор-2-метоксифенил)метанол. ES/MS:  
25

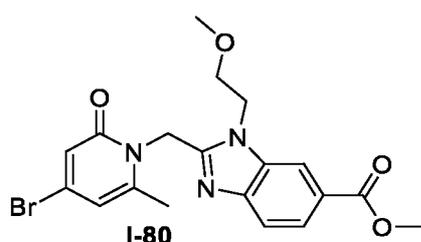
318,9 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8,31 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7.19–7,13 (м, 2H), 5,51–5,46 (м, 2H).

### Промежуточное соединение I-79



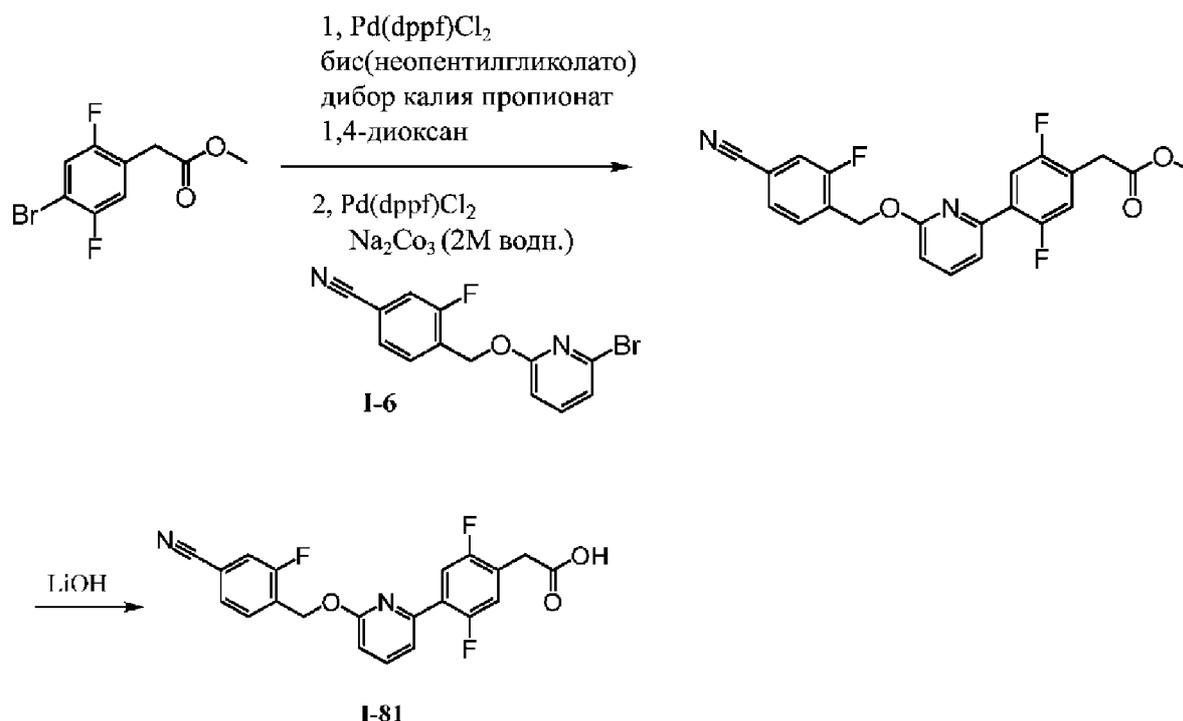
5 **2-((5-хлор-2-фторбензил)окси)-3-йодопиридин (I-79):** Во флакон добавляли 2-хлор-3-йодпиридин (300 мг, 1,25 ммоль), (5-хлор-2-фторфенил)метанол (302 мг, 1,88 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (816 мг, 2,51 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,44 мл, 2,51 ммоль) и NMP (1,5 мл). Смесь нагревали при 120 °С в течение ночи. Затем смесь охлаждали и растворяли в EtOAc (30 мл). Органические слои промывали водой (2×10 мл),  
 10 органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc в гексанах) с получением **I-79**. ES/MS: 318,9 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8,31 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7.19–7,13 (м, 2H), 5,51–5,46 (м, 2H).

### 15 Промежуточное соединение I-80



**Метил-2-((4-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-80):** Метил-2-((4-бром-6-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат  
 20 получали так же, как описано для **I-72** с заменой 4-бром-5-фтор-1H-пиридин-2-она на 4-бром-6-метилпиридин-2(1H)-он. ES/MS: 434,3 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8,08 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,33 (дд, J = 2,2, 0,9 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,66 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,72 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).

## Промежуточное соединение I-81



### Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-

дифторфенил)ацетат: Суспензию метил-2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетата (10,5 г, 39,6

5 ммоль), бис(неопентилглиcolato)дибора (17,9 г, 79,2 ммоль), [1,1'-  
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II); PdCl<sub>2</sub>(dppf) (2,94 г, 3,96 ммоль) и  
пропионата калия (15,6 г, 139 ммоль) в диоксане (50 мл) дегазировали Ag в течение 20  
мин. Смесь герметизировали и нагревали при 100°C в течение 2 часов. Добавляли  
карбонат натрия (2,0 М, 39,6 мл, 79,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной  
10 температуре в течение 10 мин. [1,1'-  
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); Добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,47 г, 1,98  
ммоль) и I-6 (14 г, 45,6 ммоль), смесь дегазировали в течение 10 мин Ag, затем  
герметизировали и нагревали при 100 °C в течение 1 часа. Смесь разводили EtOAc и  
промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия и  
15 хроматографировали (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке  
продукта: ES/MS: 413,2 (M+H<sup>+</sup>).

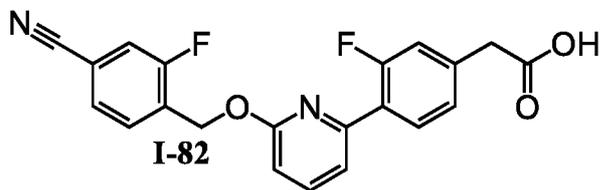
### 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-

дифторфенил)уксусная кислота (I-81). Раствор метил-2-(4-(6-((4-циано-2-

фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)ацетата (12,5 г, 30,3 ммоль) и  
20 гидроксида лития (0,2 М, 19,7 мл, 39,4 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (50 мл) нагревали при 50°C в  
течение 2 часов. Смесь подкисляли 1 N гидрохлорида до pH = 6–7. Материал вынимали и  
фильтровали фильтрованием. Твердое вещество промывали водой и высушивали в

течение ночи с получением продукта: ES/MS: 399,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,83–7,77 (м, 1H), 7,78–7,65 (м, 2H), 7,64–7,59 (м, 2H), 7,58–7,51 (м, 1H), 7,26–7,14 (м, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,73 (д, J = 1,2 Гц, 2H).

### Промежуточное соединение I-82



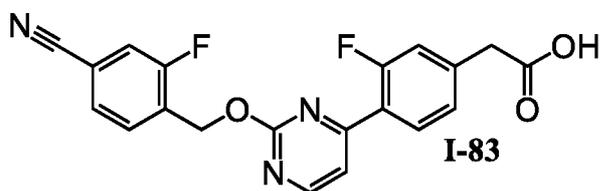
5

### 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторфенил)уксусная кислота (I-82).

2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторфенил)уксусную кислоту (I-82) получали аналогично I-81, заменяя метил-2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетат с метил-2-(4-бром-3-фторфенил)ацетатом. ES/MS: 381,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,76 (дт, J = 14,4, 7,6 Гц, 2H), 7,66–7,55 (м, 2H), 7,49 (дд, J = 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,27–7,12 (м, 2H), 6,88 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,70 (с, 2H).

10

### Промежуточное соединение I-83



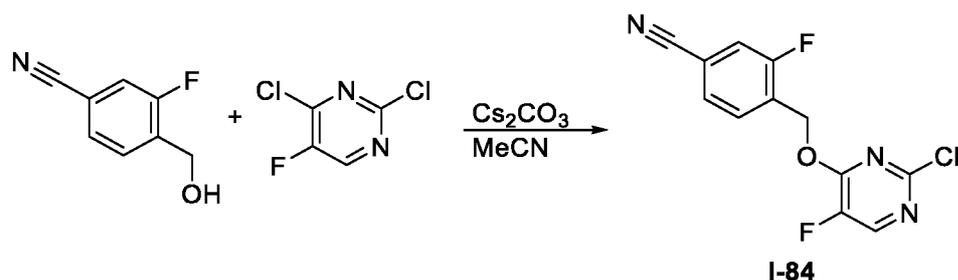
15

### 2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторфенил)уксусная кислота (I-83):

2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторфенил)уксусную кислоту (I-83) получали аналогично I-82, заменяя 4-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-6) 4-(((4-бромпиримидин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрилом (I-76). ES/MS: 382,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,11 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69–7,59 (м, 3H), 7,36–7,22 (м, 2H), 5,70 (с, 2H), 3,74 (с, 2H).

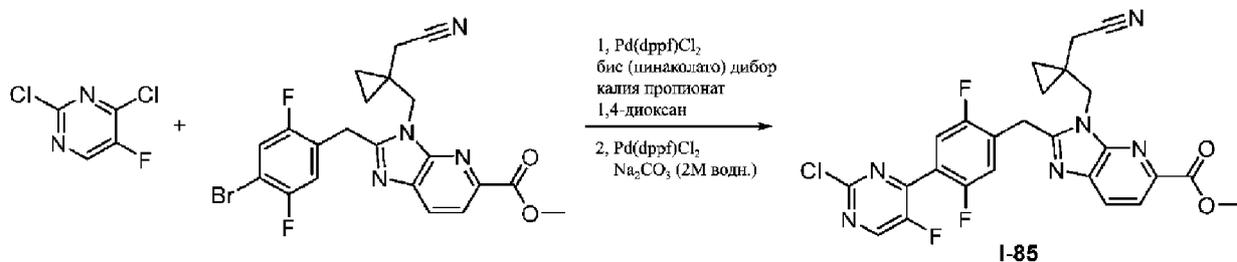
20

### Промежуточное соединение I-84



**4-(((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-84):** 4-(((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил получали, как описано для **I-25**, заменяя 2,4-дихлор-5-фторпиримидин на 4-бром-2-хлортиазол. ES/MS: 282,2 [M+H]<sup>+</sup>,

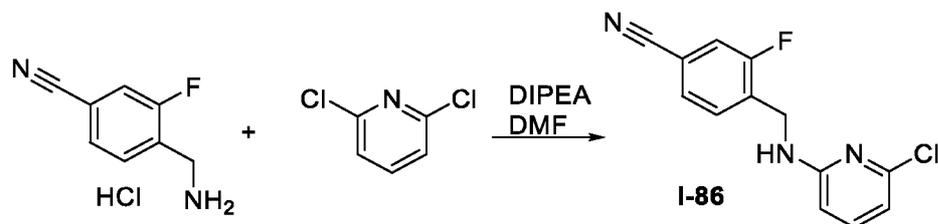
#### 5 Промежуточное соединение I-85



**Метил-2-(4-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат (I-85):**

Во флакон с метил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилатом (30,0 мг, 0,063 ммоль) (синтезирован аналогично **I-96**), бис(пинаколато)дифторкальция пропионатом (20,8 мг, 0,082 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7,0 мг, 0,0095 ммоль) и калия пропионатом (21,2 мг, 0,19 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (1,0 мл). Суспензию дегазировали путем барботирования аргона в течение 60 секунд, затем флакон герметизировали и нагревали при температуре 115 °С в течение 45 минут. К охлажденной смеси добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (10,5 мг, 0,063 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,5 мг, 0,0047 ммоль) и водный карбонат натрия (2М, 63 мкл, 0,13 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования аргона в течение 60 секунд, затем флакон закрывали и нагревали при 90 °С в течение 4 ч. Охлажденную смесь фильтровали через слой целита (элюент: EtOAc), концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MS: 527,0 [M+H]<sup>+</sup>.

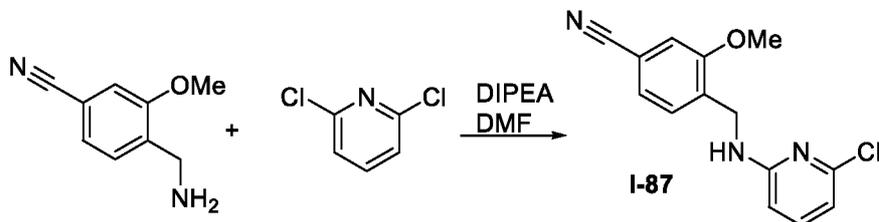
#### Промежуточное соединение I-86



**4-[[6-хлор-2-пиридил)амино]метил]-3-фторбензонитрил (I-86):** В сосуд для микроволновой обработки добавляли 4-(аминометил)-3-фторбензонитрил; гидрохлорид (277 мг, 1,49 ммоль), 2,6-дихлорпиридин (200 мг, 1,35 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,942 мл, 5,41 ммоль) и DMF. Раствор нагревали до

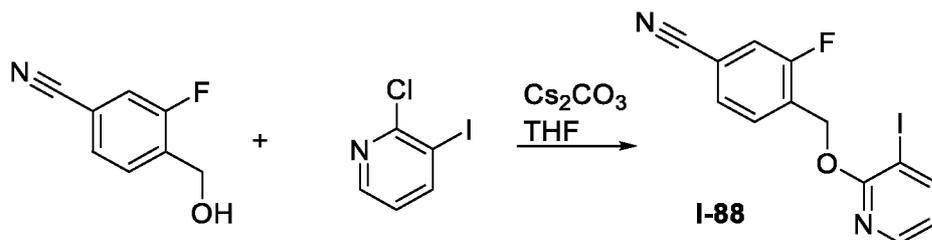
120°C в течение 12 часов. Неочищенный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50–100%) EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 262,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-87



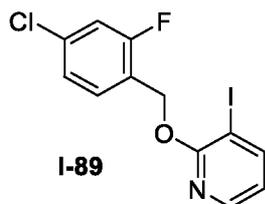
**4-(((6-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-3-метоксибензонитрил (I-87):** 4-(((6-хлорпиридин-2-ил)амино)метил)-3-метоксибензонитрил получали по методике I-86 с использованием 4-(аминометил)-3-фторбензонитрила; гидрохлорид вместо 4-(аминометил)-3-метоксибензонитрила. ES/MS: 274,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### 10 Промежуточное соединение I-88



**3-фтор-4-[(3-йод-2-пиридил)оксиметил]бензонитрил(I-88):** В сосуд для микроволновой обработки добавляли 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (114 мг, 0,75 ммоль), 2-хлор-3-йодпиридин (150 мг, 0,63 ммоль), карбонат цезия (367 мг, 1,13 ммоль) и 5 мл THF. Флакон закрывали и смесь нагревали до 80 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (35–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS: 354,9 (M+H<sup>+</sup>).

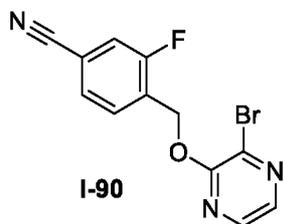
#### Промежуточное соединение I-89:



**2-[(2-фторфенил)метокси]-3-йодпиридин (I-89):** В пробирку для микроволновой печи добавляли (4-хлор-2-фторфенил)метанол (121 мг, 0,75 ммоль), 2-хлор-3-йодпиридин (120 мг, 0,50 ммоль), карбонат цезия (294 мг, 0,90 ммоль) и 5 мл THF.

Флакон закрывали и смесь нагревали до 80 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (35–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 363,8 (M+H<sup>+</sup>).

5 **Промежуточное соединение I-90**



**4-[(3-бромпиразин-2-ил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-90):**

В сосуд для микроволновой печи добавляли 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (335 мг, 2,22 ммоль), 2,3-дибромпиразин (440 мг, 1,85 ммоль), карбонат цезия (1,08 г, 3,33 ммоль) и THF (10 мл). Флакон закрывали и смесь нагревали до 80 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (35–100%) EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 308,1 (M+).

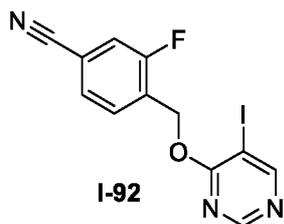
**Промежуточное соединение I-91**



**2-[(2-фторфенил)метокси]-3-йодпиридин (I-91):**

В сосуд для микроволновой обработки добавляли 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (94,8 мг, 0,75 ммоль), 2-хлор-3-йодпиридин (120 мг, 0,50 ммоль), карбонат цезия (294 мг, 0,90 ммоль) и 5 мл THF. Флакон закрывали и смесь нагревали до 80 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (35–100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS: 329,9 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-92



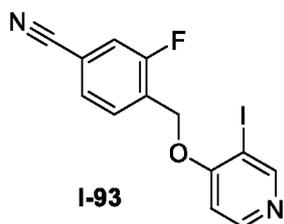
I-92

#### 3-фтор-4-[(5-йодопиримидин-4-ил)оксиметил]бензонитрил (I-92):

3-фтор-4-[(5-йодопиримидин-4-ил)оксиметил]бензонитрил получали по способу I-88, за

5 исключением замены 4-хлор-5-йодпиримидина на 2-хлор-3-йодпиримидин. ES/MS: 356,0 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-93

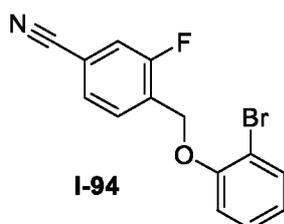


I-93

#### 3-фтор-4-[(3-йод-4-пиридил)оксиметил]бензонитрил (I-93):

10 3-фтор-4-[(3-йод-4-пиридил)оксиметил]бензонитрил получали по способу I-88, за исключением замены 4-хлор-3-йодпиримидина на 2-хлор-3-йодпиримидин. ES/MS: 354,9 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-94

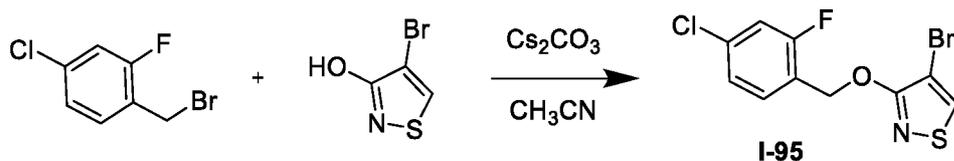


I-94

#### 4-[(2-бромфеноксид)метил]-3-фторбензонитрил (I-94):

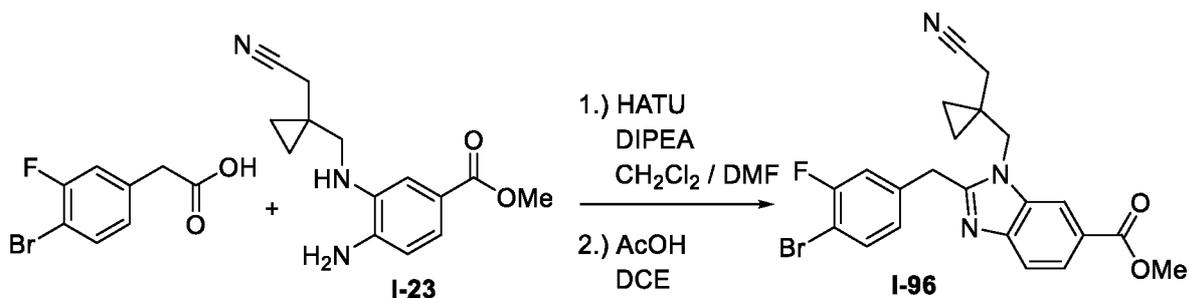
15 4-[(2-бромфеноксид)метил]-3-фторбензонитрил получали по способу I-88, за исключением замены 2-бромфенола на 2-хлор-3-йодпиримидин и замены 4-циано-2-фторбензилбромид на 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,92–7,85 (м, 1H), 7,68–7,56 (м, 3H), 7,35 (ддд, J = 8,2, 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 6,94 (тд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H).

### Промежуточное соединение I-95



**4-бром-3-((4-хлор-2-фторбензил)окси)изотиазол (I-95):** Во флакон добавляли 4-бромизотиазол-3-ол (50,0 мг, 0,278 ммоль) и карбонат цезия (181 мг, 0,555 ммоль), затем ацетонитрил (1,00 мл) и смесь перемешивали в течение 3 часов при 80°C. Смесь выливали в воду и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,43 (с, 1H), 7,51 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,22–7,13 (м, 2H), 5,50 (д,  $J = 1,1$  Гц, 2H).

### 10 Промежуточное соединение I-96



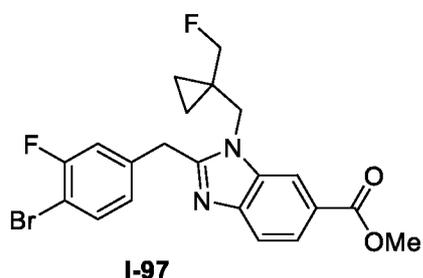
### Метил-2-(4-бром-3-фторбензил)-1-((1-

**(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-96):** К

раствору 2-(4-бром-3-фторфенил)уксусной кислоты (300 мг, 1,29 ммоль) в DMF (6,00 мл) добавляли метил 4-амино-3-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)бензоат (334 мг, 1,29 ммоль) и *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)- $\text{N,N,N',N'}$ -тетраметилурия гексафторфосфат (588 мг, 1,55 ммоль), а затем  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламин, очищенный перегонкой, 99,5% (1,12 мл, 6,44 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь концентрировали *под вакуумом*, растворяли в EtOAc и промывали водой (1x) и соевым раствором (1x). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток растворяли в AcOH (12 мл) и смесь нагревали до 60 °C в течение 3 часов. Смесь концентрировали *под вакуумом*, неочищенный остаток растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2x). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной

хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 458,1 (M+H<sup>+</sup>).

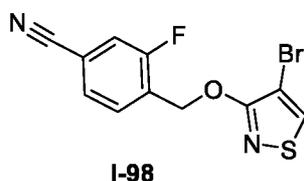
#### Промежуточное соединение I-97



5                    **Метил-2-(4-бром-3-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-97):** Метил-2-(4-бром-3-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали так же, как описано для **I-96**, заменяя метил 4-амино-3-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)бензоат метил 4-амино-3-(((1-

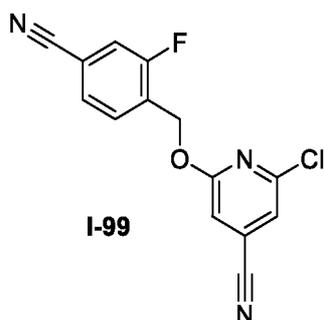
10 (фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоатом. ES/MS: 469,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-98



15                    **4-(((4-бромизотиазол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-98):** 4-(((4-бромизотиазол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил получали так же, как описано для **I-95**, заменяя 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензол на 4-(бромметил)-3-фторбензонитрил. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,46 (с, 1H), 7,72 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 9,2, 1,5 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H).

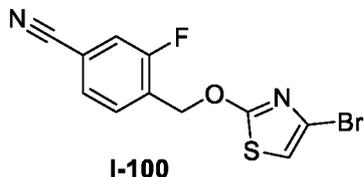
#### Промежуточное соединение I-99



20                    **2-хлор-6-((4-циано-2-фторбензил)окси)изоникотинитрил (I-99):** 2-хлор-6-((4-циано-2-фторбензил)окси)изоникотинитрил получали так же, как описано

для **I-25**, заменяя 4-бром-2-хлортиазол 2,6-дихлорпиридин-4-карбонитрилом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,65 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,54–7,50 (м, 1H), 7,46–7,41 (м, 1H), 7,20 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 7,02 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 5,53 (с, 2H).

#### Промежуточное соединение I-100



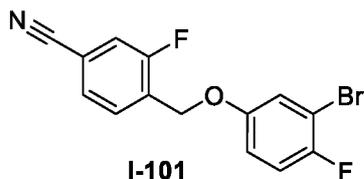
5

#### 4-(((4-бромтиазол-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-100):

4-(((4-бромтиазол-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил получали так же, как описано для **I-25**, заменяя 4-бром-2-хлортиазол 2,6-дихлорпиридин-4-карбонитрилом. ES/MS: 469,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,66 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,56–7,50 (м, 1H), 7,44 (дд,  $J =$

10

#### Промежуточное соединение I-101

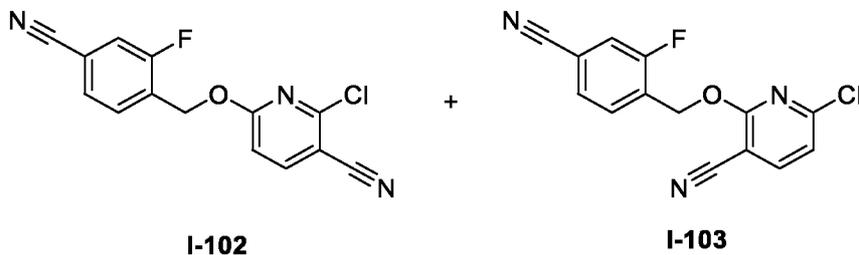


#### 4-((3-бром-4-фторфенокси)метил)-3-фторбензонитрил (I-101):

4-((3-бром-4-фторфенокси)метил)-3-фторбензонитрил получали так же, как описано для **I-26**, заменяя 3-бром-5-фторфенол на 3-бром-4-фторфенол:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,68 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 8,0, 1,6$  Гц, 1H), 7,43 (дд,  $J = 9,3, 1,5$  Гц, 1H), 7,21–7,17 (м, 1H), 7,09 (дд,  $J = 9,0, 8,0$  Гц, 1H), 6,93–6,87 (м, 1H), 5,15 (с, 2H).

15

#### Промежуточные соединения I-102 и I-103

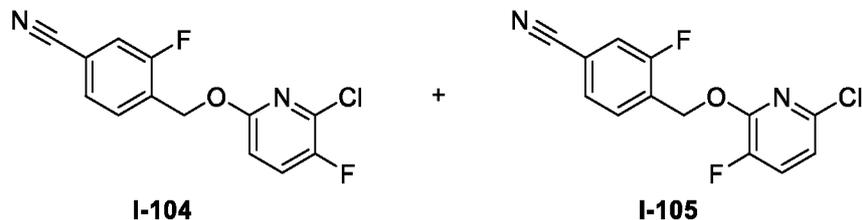


20

2-хлор-6-(((4-циано-2-фторбензил)окси)никотинонитрил (**I-102**) и 6-хлор-2-(((4-циано-2-фторбензил)окси)никотинонитрил (**I-103**): 2-хлор-6-(((4-циано-2-фторбензил)окси)никотинонитрил (**I-102**) и 6-хлор-2-(((4-циано-2-фторбензил)окси)никотинонитрил (**I-103**) приготовлен так же, как описано для **I-2** и **I-3**, заменив 2-бром-6-хлор-3-метилпиридин на 2,6-дихлорпиридин-3-карбонитрил: (смесь

региоизомеров).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,93–7,85 (м, 2H), 7,74 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,57–7,49 (м, 2H), 7,47–7,41 (м, 2H), 7,12 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,56 (с, 1H).

#### Промежуточные соединения I-104 и I-105



5

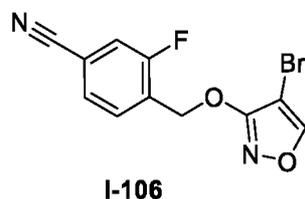
#### 4-(((6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-104)

и 4-(((6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-105): 4-(((6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-104) и 4-(((6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси) метил)-3-фторбензонитрил (I-105) получали так же, как описано

10 для I-2 и I-3, заменяя 2-бром-6-хлор-3-метилпиридин на 2,6-дихлор-3-фторпиридин:

(смесь региоизомеров).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,79 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,47–7,41 (м, 2H), 7,41–7,35 (м, 1H), 7,28–7,28 (м, 2H), 6,97–6,93 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,27 (с, 2H).

#### Промежуточное соединение I-106



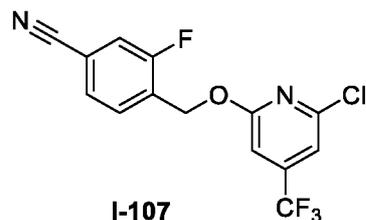
15

#### 4-(((4-бромизоксазол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-106): 4-

(((4-бромизоксазол-3-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-106) получали так же, как описано для I-95, заменяя 4-бромизотиазол-3-ол на 4-бромизоксазол-3-ол.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,21 (с, 1H), 7,69 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,55–7,50 (м, 1H), 7,42 (дд, J = 9,1, 1,5 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,30 (с, 1H).

20

#### Промежуточное соединение I-107



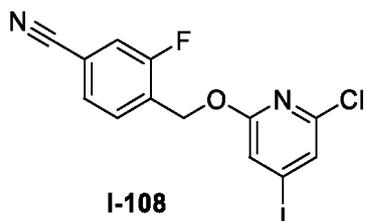
I-107

#### 4-(((6-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-

#### фторбензонитрил (I-107): 4-(((6-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-

фторбензонитрил (I-107) получали так же, как описано для I-25, заменяя 4-бром-2-хлор-  
5 тиазол 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридином. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,67  
(т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 9,1, 1,5 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H),  
7,00 (с, 1H), 5,55 (с, 2H).

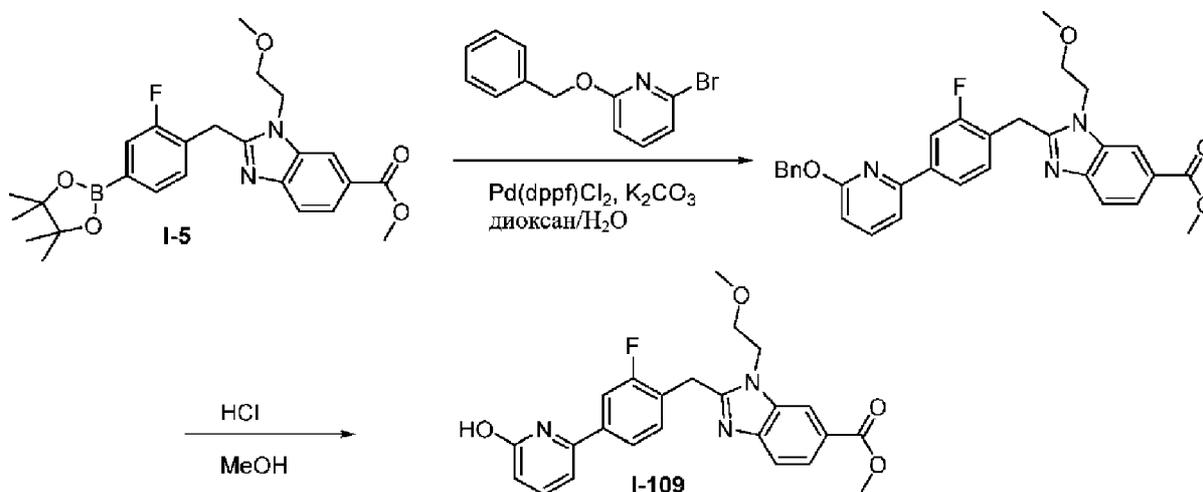
#### Промежуточное соединение I-108



#### 4-(((6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-108):

10 4-(((6-хлор-4-йодпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил получали так же, как  
описано для I-25, заменяя 4-бром-2-хлортиазол на 2,6-дихлор-4-йодпиридин: ES/MS:  
297,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-109



15 **Стадия 1. Метил-2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-**

**метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** К раствору метил-2-(2-фтор-4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (I-5, 10 г, 21,4 ммоль) и 2-бензилокси-6-бромпиридина

(6,50 г, 24,6 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,60 г, 2,19 ммоль) и

20 карбонат калия (2,00 М водный раствор, 22,0 мл, 44,0 ммоль). Раствор дегазировали

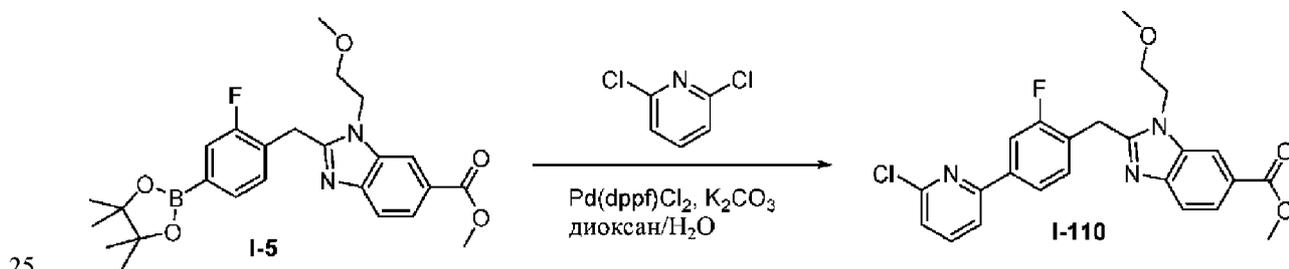
азотом и нагревали до 90 °С (внутренняя температура) в течение 5,5 ч. Добавляли

дополнительное количество 2-бензилокси-6-бромпиридина (0,850г, 3,22 ммоль) и

продолжали нагревание в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc. Раствор декантировали от остаточных твердых веществ и промывали солевым раствором (2x). Водный слой снова экстрагировали EtOAc, а объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюент: 10-40% EtOAc/гексаны) с получением метил-2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. ES/MS: 526,402 (M+H<sup>+</sup>).

**Стадия 2. Метил-2-(2-фтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-109).** К раствору метилового эфира 2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10,2 г, 19,4 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли хлороводород (4,00 M в 1,4-диоксане, 100 мл, 400 ммоль). Раствор нагревали до 70 °C (внешняя температура) в течение 12 часов. Затем смесь концентрировали, растворяли в 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали водным раствором бикарбоната. Водный слой снова экстрагировали 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Полученные органические слои объединяли, промывали солевым раствором и сушили над сульфатом магния. После концентрирования досуха полученный материал растирали в Et<sub>2</sub>O с обработкой ультразвуком, разводили гексанами и фильтровали, получая метил-2-(2-фтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-109**). ES/MS: 436,451 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, добавление TFA) δ 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,83–7,77 (м, 2H), 7,75 (дд, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,8, 7,1 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,71 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).

### Промежуточное соединение I-110

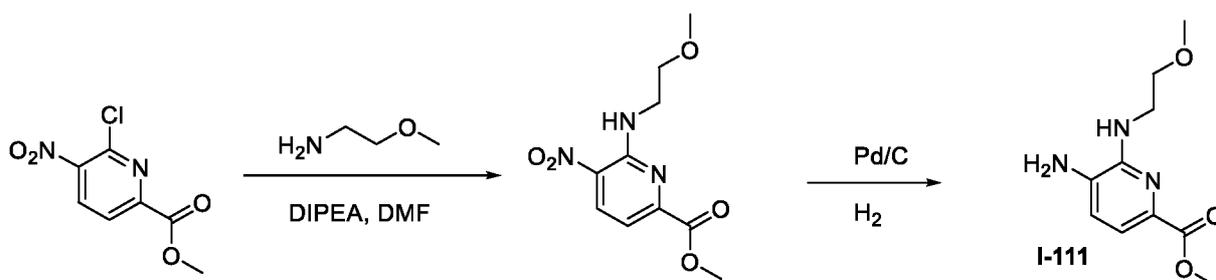


**Метил-2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-110).** К раствору метилового эфира 2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (**I-5**, 10 г, 21,4 ммоль) и 2,6-дихлорпиридина (6,50 г, 43,9 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,60 г, 2,19 ммоль) и карбонат

30

калия (2,00 М (водный), 22,0 мл, 44,0 ммоль). Раствор дегазировали азотом и нагревали до 90 °С (внутренняя температура) в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc. Раствор декантировали от остаточных твердых веществ и промывали солевым раствором (2x). Водный слой снова экстрагировали EtOAc, а  
5 объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюент: 20–60% EtOAc/гексаны), и полученный материал растирали в смеси 5% EtOAc/гексаны и фильтровали, получая метил-2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-110**). ES/MS: 454,319 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,12 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 15,5, 9,6 Гц, 2H), 7,72 (к, J = 7,2, 6,6 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,30 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 3,27 (с, 3H).

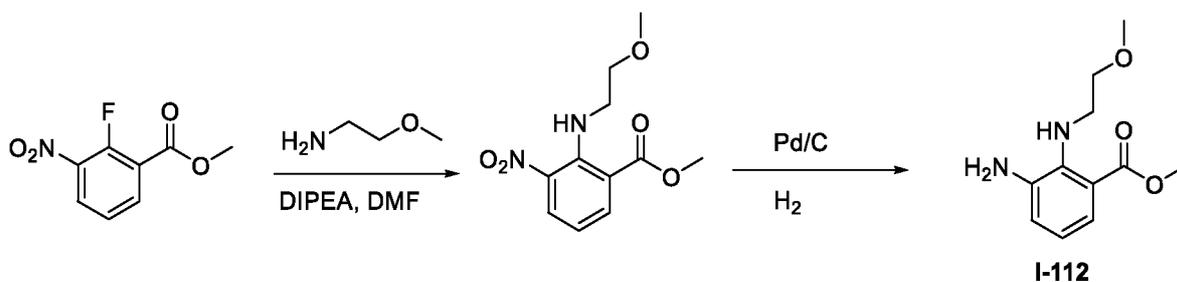
### Промежуточное соединение I-111



**Стадия 1. Метил 6-((2-метоксиэтил)амино)-5-нитропиколинат.** К раствору метил-6-хлор-5-нитропиколината (500 мг, 2,3 ммоль) в DMF (4,5 мл) добавляли 2-метоксиэтанамин (227 мг, 3,02 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,800 мл, 4,59 ммоль). Раствор нагревали до 70 °С (внешняя температура) в течение 18 часов, а затем концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub>  
20 (элюент: 5-40% EtOAc/гексаны) с получением метил-6-(2-метоксиэтил)амино)-5-нитропиколината. ES/MS: 256,054 (M+H<sup>+</sup>).

**Стадия 2. Метил 5-амино-6-((2-метоксиэтил)амино)пиколинат (I-111):** К раствору метил-6-(2-метоксиэтил)амино)-5-нитропиколината (483 мг, 1,89 ммоль) в смеси EtOH/EtOAc (16 мл) 1:1 добавляли палладий на угле (10% мас., 257 мг, 0,24 ммоль).  
25 Полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 часов, фильтровали и концентрировали досуха с получением метил-5-амино-6-((2-метоксиэтил)амино)пиколината (**I-111**). ES/MS: 226,129 (M+H<sup>+</sup>).

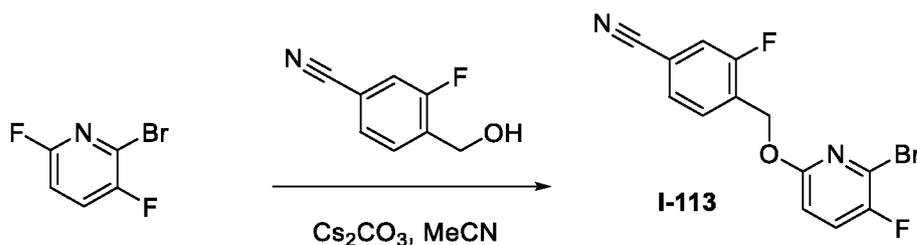
### Промежуточное соединение I-112



**Стадия 1. Метил-2-((2-метоксиэтил)амино)-3-нитробензоат:** К раствору метил-2-фтор-3-нитробензоата (100 мг, 0,5 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 2-метоксиэтанамин (56 мг, 0,75 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,220 мл, 1,26 ммоль). Раствор нагревали до 70 °С (внешняя температура) в течение 18 часов и охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разводили EtOAc и дважды промывали водным раствором хлорида лития. Водный слой снова экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои концентрировали досуха с получением метил-2-((2-метоксиэтил)амино)-3-нитробензоата: ES/MS: 255,128 (M+H<sup>+</sup>).

**Стадия 2. Метил 3-амино-2-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-112):** К раствору метил-2-((2-метоксиэтил)амино)-3-нитробензоата (128 мг, 0,503 ммоль) в смеси EtOH/EtOAc (4 мл) 1:1 добавляли палладий на угле (10% мас., 75,0 мг, 0,0705 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 часов, фильтровали и концентрировали досуха с получением метил-3-амино-2-((2-метоксиэтил)амино)бензоата (I-112): ES/MS: 225,232 (M+H<sup>+</sup>).

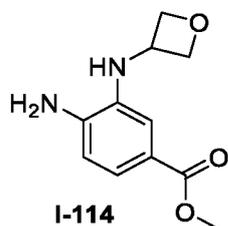
#### Промежуточное соединение I-113



**4-(((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-113):** К раствору 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (160 мг, 1,06 ммоль) и 2-бром-3,6-дифторпиридина (98,0 мг, 0,505 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли карбонат цезия (332 мг, 1,02 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюент: 5–40% EtOAc/гексаны) с получением 4-(((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (I-113). ES/MS: 327,095 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H),

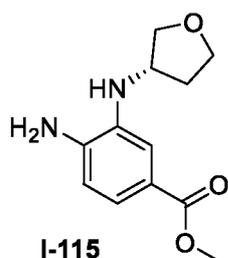
7,42 (ддд, J = 8,7, 4,0, 2,4 Гц, 2H), 6,78 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -114,88--115,18 (м), -124,59 (дд, J = 6,8, 2,7 Гц).

#### Промежуточное соединение I-114



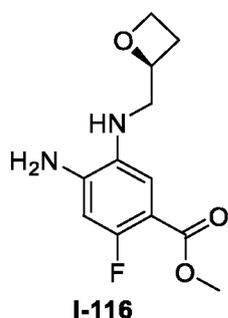
5 **Метил 4-амино-3-(оксетан-3-иламино)бензоат (I-114):** Метил 4-амино-3-(оксетан-3-иламино)бензоат получали по способу промежуточного соединения I-112, заменяя метил-2-фтор-3-нитробензоат метил-3-фтор-4-нитробензоатом и 2-оксетан-3-амин 2-метоксиэтанамином. ES/MS: 223,098 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-115



10 **Метил (S)-4-амино-3-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-115):** Метил-(S)-4-амино-3-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат получали по способу промежуточного соединения I-112, заменяя метил-2-фтор-3-нитробензоат метил-3-фтор-4-нитробензоатом и (S)-тетрагидрофуран-3-амин 2-метоксиэтанамином. ES/MS: 237,118  
15 (M+H<sup>+</sup>).

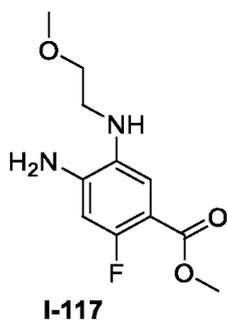
#### Промежуточное соединение I-116



20 **Метил (S)-4-амино-2-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (I-116):** Метил-(S)-4-амино-2-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат получали по способу промежуточного соединения I-112, заменяя метил-2,5-дифтор-4-нитробензоат метил-2-

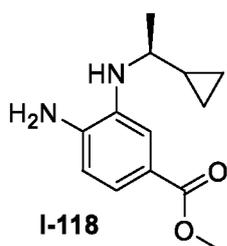
фтор-3-нитробензоатом и (S)-оксетан-2-илметанамином 2-метоксиэтанаминном. ES/MS: 255,083 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-117



5                    **Метил 4-амино-2-фтор-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-117):** Метил-4-амино-2-фтор-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат получали по способу **промежуточного соединения I-112**, заменяя метил-2,5-дифтор-4-нитробензоат метил-2-фтор-3-нитробензоатом. ES/MS: 243,111 (M+H<sup>+</sup>).

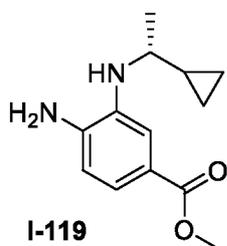
#### Промежуточное соединение I-118



10                    **Метил-(S)-4-амино-3-((1-циклопропилэтил)амино)бензоат (I-118):** Метил-(S)-4-амино-3-((1-циклопропилэтил)амино)бензоат получали по способу **промежуточного соединения I-112**, заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат метил-2-фтор-3-нитробензоатом и (S)-1-циклопропилэтан-1-амин 2-метоксиэтанаминном. ES/MS: 235,079 (M+H<sup>+</sup>).

15

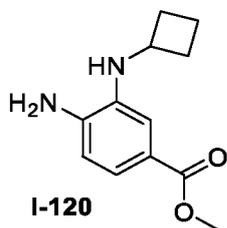
#### Промежуточное соединение I-119



20                    **Метил (R)-4-амино-3-((1-циклопропилэтил)амино)бензоат (I-119):** Метил-(R)-4-амино-3-((1-циклопропилэтил)амино)бензоат получали по способу **промежуточного соединения I-112**, заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат метил-2-фтор-

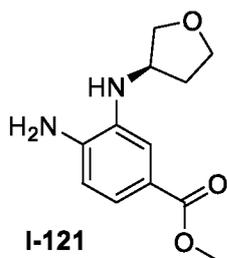
3-нитробензоатом и (R)-1-циклопропилэтан-1-амин 2-метоксиэтанамином. ES/MS: 235,144 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-120



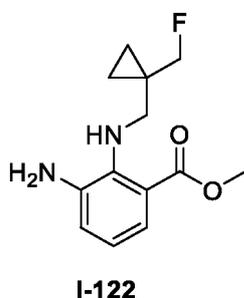
5                    **Метил 4-амино-3-(циклобутиламино)бензоат (I-120):** Метил-4-амино-3-(циклобутиламино)бензоат получали по способу **промежуточного соединения I-112**, заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат метил-2-фтор-3-нитробензоатом и циклобутанамин 2-метоксиэтанамином. ES/MS: 221,156 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-121



10                    **Метил (R)-4-амино-3-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-121):** Метил-(R)-4-амино-3-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат получали по способу **промежуточного соединения I-112**, заменяя метил-2-фтор-3-нитробензоат метил-3-фтор-4-нитробензоатом и (R)-тетрагидрофуран-3-амин 2-метоксиэтанамином. ES/MS: 237,173  
15 (M+H<sup>+</sup>).

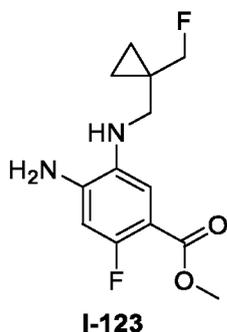
#### Промежуточное соединение I-122



20                    **Метил 3-амино-2-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (I-122):** Метил 3-амино-2-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат получали в соответствии со способом **промежуточного соединения I-112**, заменяя (1-

(фторметил)циклопропил)метанамин 2,2,2-трифторацетат 2-метоксиэтанамином. ES/MS: 255,083 (M+H<sup>+</sup>).

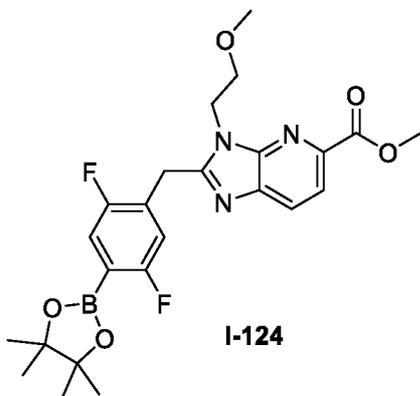
### Промежуточное соединение I-123



5                    **Метил-4-амино-2-фтор-5-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (I-123):** Метил 4-амино-2-фтор-5-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат получали по способу **промежуточного соединения I-112**, заменяя метил-4-нитро-2,5-дифторбензоат метил-3-фтор-4-нитробензоатом и (1-(фторметил)циклопропил)метанамин 2,2,2-трифторацетат 2-метоксиэтанамином. ES/MS: 271,158 (M+H<sup>+</sup>).

10

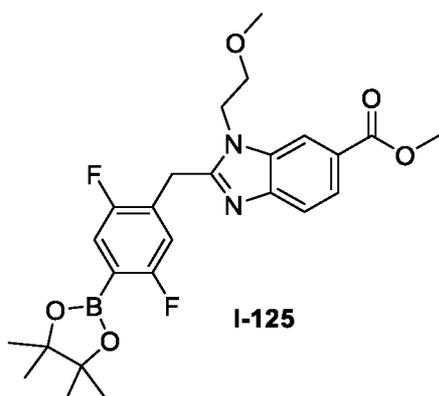
### Промежуточное соединение I-124



15                    **Метил-2-(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3-(2-метоксиэтил)-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-5-карбоксилат (I-124):** Метил-2-(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-3-(2-метоксиэтил)-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-5-карбоксилат получали по способу **промежуточного соединения I-5**, заменяя 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту и метил 5-амино-6-((2-метоксиэтил)амино)пиколинат на метил-4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат.

20 ES/MS: 488,322 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-125



**Метил-2-(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-**

**ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-125):** Метил-2-

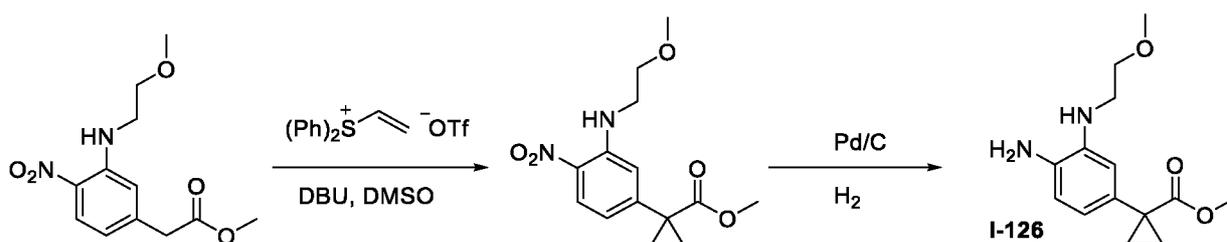
(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-

5 1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали по способу **промежуточного соединения**

**I-5**, заменяя 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту 2-(4-бром-2,5-

дифторфенил)уксусной кислотой. ES/MS: 487,257 (M+H<sup>+</sup>).

**Промежуточное соединение I-126**



10 **Стадия 1. Метил-1-(3-((2-метоксиэтил)амино)-4-**

**нитрофенил)циклопропан-1-карбоксилат:** К раствору метил-2-(3-((2-

метоксиэтил)амино)-4-нитрофенил)ацетата (200 мг, 0,746 ммоль) в DMSO (6 мл)

добавляли трифторметансульфонат дифенил(винил)сульфония (380 мг, 1,05 ммоль) и 1,8-

диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (0,120 мл, 0,802 ммоль). Раствор перемешивали при

15 комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O (2x) и

солевым раствором. Водные слои снова экстрагировали EtOAc, а объединенные

органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха.

Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюент: 10–40%

EtOAc/гексаны) с получением метил-1-(3-((2-метоксиэтил)амино)-4-

20 нитрофенил)циклопропан-1-карбоксилата. ES/MS: 295,130 (M+H<sup>+</sup>).

**Стадия 2. Метил 1-(4-амино-3-((2-**

**метоксиэтил)амино)фенил)циклопропан-1-карбоксилат (I-126):** К раствору метил 1-

(3-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитрофенил)циклопропан-1-карбоксилата (196 мг, 0,666

ммоль) в смеси 2:1 EtOAc/EtOH (3 мл) добавляли палладий на угле (10%, 32 мг, 0,03

ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 20 часов, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на SiO<sub>2</sub> (элюент: 20–65% EtOAc/гексаны) с получением метил-1-(4-амино-3-((2-

5 метоксиэтил)амино)фенил)циклопропан-1-карбоксилата (**I-126**). ES/MS: 265,423 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-127



#### 4-(((5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (**I-127**):

К раствору 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (140 мг, 0,926 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли гидрид натрия (22 мг, 0,957 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин с последующим добавлением 2,5-дибром-1,3,4-тиадиазола (100 мг, 0,410 ммоль). Затем смесь нагревали до 50 °С (внешняя температура) в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры.

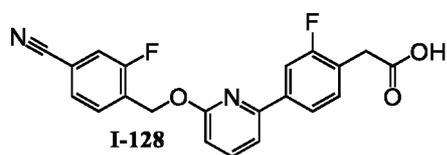
Смесь разводили EtOAc и промывали H<sub>2</sub>O и соевым раствором. Водные слои

15 экстрагировали и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub>

(элюент: 2-30% EtOAc/гексаны) с получением 4-(((5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-

ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (**I-127**). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,57–7,50 (м, 1H), 7,45 (дд, J = 9,1, 1,5 Гц, 1H), 5,71–5,65 (м, 2H).

#### 20 Промежуточное соединение I-128

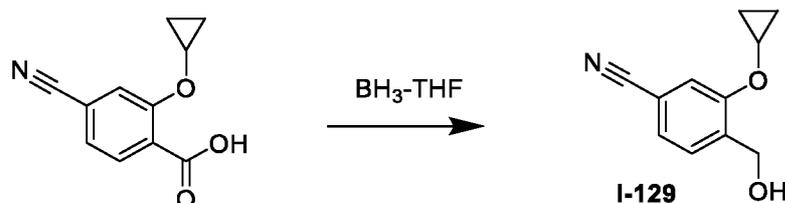


#### 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-

фторфенил)уксусная кислота (**I-128**): 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторфенил)уксусную кислоту (**I-128**) получали аналогично **I-81**, заменяя метил-2-

25 (4-бром-2,5-дифторфенил)ацетат с метил-2-(4-бром-2-фторфенил)ацетатом. ES/MS: 381,1 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-129



- 3-циклопропокси-4-(гидроксиметил)бензонитрил (I-129):** 4-циано-2-циклопропоксибензойную кислоту (250 мг, 1,23 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и доводили до 0 °С, после чего добавляли комплекс боран-THF (1,0 М в THF, 2,46 мл, 2,46 ммоль) по каплям. Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение 2 часов. После завершения реакции гасили добавлением насыщенного водного раствора.  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл), выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (5 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта.

### Промежуточное соединение I-130

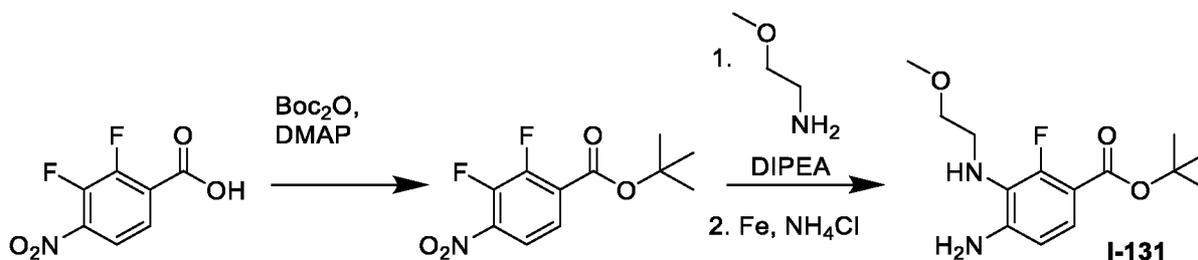


- (4-бром-3-фтор-2-метоксифенил)метанол:** Метил 4-бром-3-фтор-2-метоксибензоат (500 мг, 1,9 ммоль) растворяли в сухом THF (10 мл) и доводили до 0 °С. Затем по каплям добавляли алюмогидрид лития (1,0 М в THF, 1,9 мл, 1,9 ммоль), после чего оставляли перемешиваться в течение 10 минут при 0 °С. После завершения реакции реакционную смесь осторожно гасили добавлением насыщенного водного раствора сегнетовой соли (30 мл) и оставляли для перемешивания на 1 час при комнатной температуре. Затем содержимое реакции экстрагировали EtOAc (3x30 мл), промывали солевым раствором (5 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и использовали без дополнительной очистки.

- 2-фтор-4-(гидроксиметил)-3-метоксибензонитрил (I-130):** (4-бром-3-фтор-2-метоксифенил)метанол (424 мг, 1,8 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (521 мг, 0,45 ммоль), цианид цинка (1,06 г, 9,0 ммоль) и NMP (10 мл) объединяли в микроволновом флаконе 20 мл в атмосфере аргона. Смесь нагревали до 150 °С в течение 90 минут в микроволновом реакторе, после чего

содержимое реакции выливали в воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (15 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого соединения. ES/MS: 183,8 (M+H<sup>+</sup>).

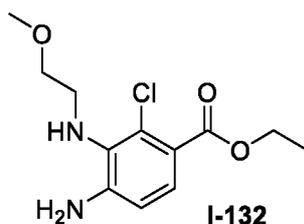
## 5 Промежуточное соединение I-131



**Трет-бутил 2,3-дифтор-4-нитробензоат:** 2,3-дифтор-4-нитробензойную кислоту (1,00 г, 4,92 ммоль) в THF (15 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали ди-трет-бутилкарбонатом (2,15 г, 9,9 ммоль), а затем 4-диметиламинопиридином (180 мг, 1,5 ммоль) и полученную смесь нагревали до 40°C в течение 3 часов. По завершении реакцию смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (15 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны).

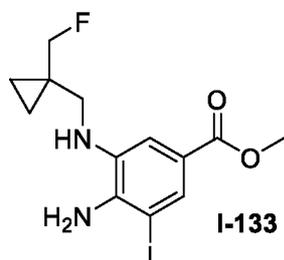
**Трет-бутил 4-амино-2-фтор-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-131):** трет-бутил 2,3-дифтор-4-нитробензоат (200 мг, 0,77 ммоль) растворяли в THF (2 мл), после чего добавляли 2-метоксиэтанамин (0,080 мл, 0,93 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,40 мл, 2,3 ммоль) и полученную смесь нагревали до 60°C в течение 16 часов. По завершении смесь сразу концентрировали, затем неочищенный остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором. NH<sub>4</sub>Cl (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и переносили без очистки. Неочищенный трет-бутил-2-фтор-3-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоат растворяли в EtOH (5 мл) после того, как железо (216 мг, 3,9 ммоль) и насыщенный водн. NH<sub>4</sub>Cl (2 мл) добавляли. Полученную смесь нагревали до 60 °C в течение 3 ч. После завершения реакции твердые вещества удаляли фильтрацией, промывая EtOAc (20 мл) и MeOH (20 мл). Затем фильтрат концентрировали, растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл). Затем органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MS: 284,9 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-132



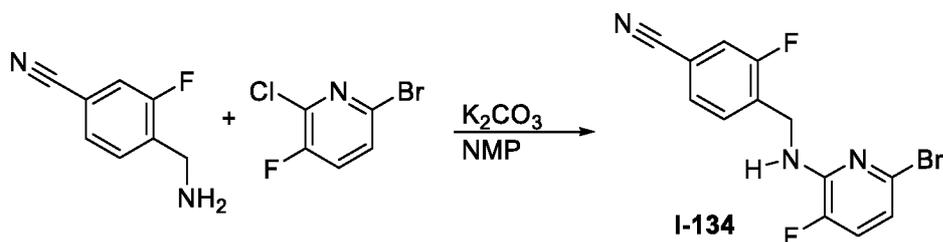
**Этил-4-амино-2-хлор-3-(2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-132):** Этил-4-амино-2-хлор-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (**I-132**) получали способом, аналогичным описанному для **I-131**, заменяя трет-бутил 2,3-дифтор-4-нитробензоат этил-2,3-дифтор-4-нитробензоатом. ES/MS: 273,1 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-133



**Метил-4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)-5-иодобензоат (I-133):** Метил 4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)-5-иодобензоат (**I-133**) получали аналогично **I-62**, заменяя этил 4-амино-3,5-дифторбензоат метил-4-амино-3-фтор-5-иодобензоатом и используя Fe, NH<sub>4</sub>Cl для нитровосстановления вместо H<sub>2</sub>, Pd/C. ES/MS: 379,0 (M+H<sup>+</sup>).

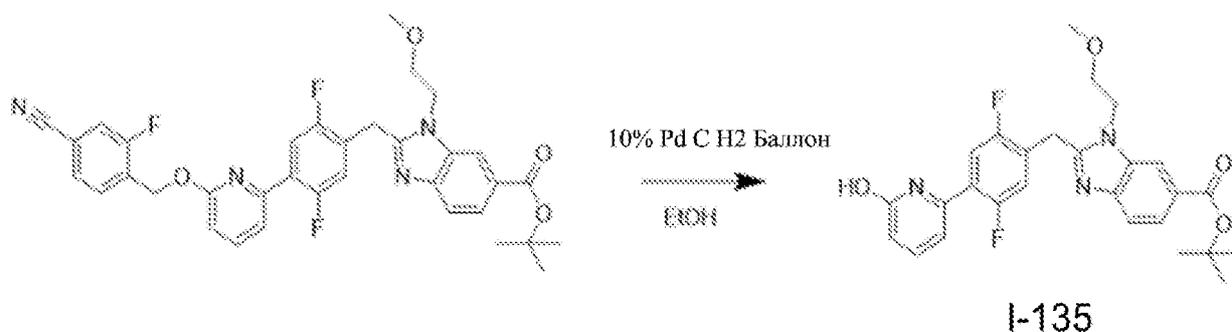
### Промежуточное соединение I-134



**4-(((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-134):** К раствору 6-бром-2-хлор-3-фторпиридина (200,0 мг, 0,95 ммоль) и 4-(аминометил)-3-фторбензонитрила (142,6 мг, 0,95 ммоль) в NMP (3,0 мл) в микроволновой пробирке добавляли карбонат калия (393,9 мг, 2,85 ммоль). Флакон закрывали и смесь нагревали при 180 °С в микроволновом реакторе в течение 30 минут. Охлажденную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой собирали и водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым

раствором, сушили над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/Hex) для получения требуемого продукта. ES/MS: 324,0, 326,0 [M+H]<sup>+</sup>

### 5 Промежуточное соединение I-135

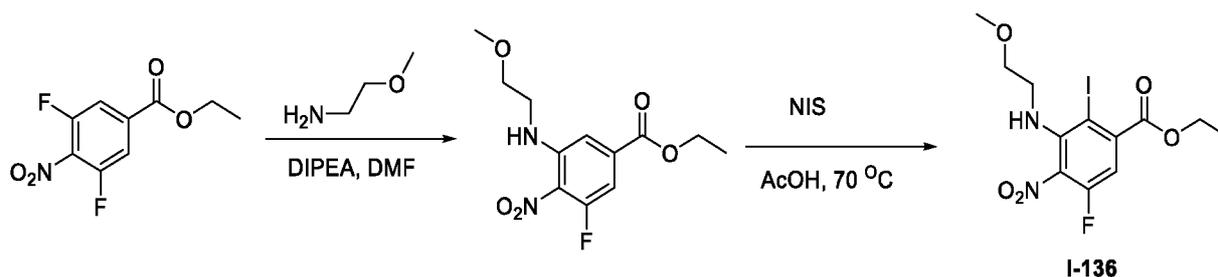


**Трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-135):** Раствор трет-бутил 2-[[4-[6-[(4-

10 метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (130 мг) в EtOH (5 мл) дегазировали Ar в вакууме 3 раза. К этому добавляли Pd/C (10%, 22 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре с помощью баллона водорода в течение 4 часов. Затем фильтровали через целитовую пробку и промывали EtOAc, а затем концентрировали с получением указанного в заголовке продукта и использовали на последующих стадиях

15 без дополнительной очистки. ES/MS: 496,5 (M+H<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-136

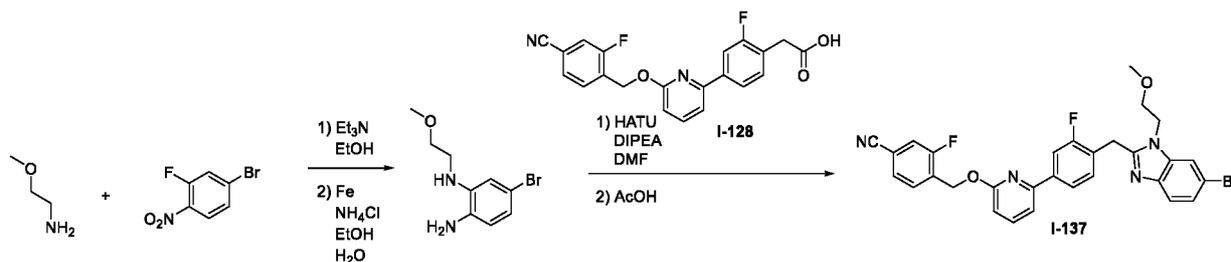


**Этил 3-фтор-5-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоат:** Объединяли этил-3,5-дифтор-4-нитробензоат (0,5 г, 2,16 ммоль) и 2-метоксиэтанамин (162 мг, 2,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,0 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (1,88 мл, 10,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После этого смесь концентрировали *под вакуумом* и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: 0–25% EtOAc/гексаны) с получением продукта. ES/MS: 287,2 (M+H<sup>+</sup>)

20

**Этил 5-фтор-2-иод-3-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоат (I-136):** К раствору этил-3-фтор-5-(2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоата (0,4 г, 1,4 ммоль) в 2 мл уксусной кислоты добавляли N-йодсукцинимид (0,314 г, 1,4 ммоль). Его нагревали до 70 °С в течение 2 часов, а затем разводили EtOAc (50 мл) и промывали NaHCO<sub>3</sub> (насыщ.) и соевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: 0–25% EtOAc/гексаны) с получением продукта. ES/MS: 413,1 (M+H<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-137

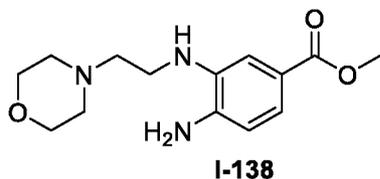


**5-бром-N<sup>1</sup>-(2-метоксиэтил)бензол-1,2-диамин:** К суспензии 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (2,0 г, 9,09 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли триэтиламин (1,8 мл, 13,6 ммоль) и 2-метоксиэтиламин (0,95 мл, 10,9 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80 °С в течение 8 ч. После завершения реакции растворитель удаляли и полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали соевым раствором (30 мл), концентрировали и использовали без дополнительной очистки. Неочищенную смесь растворяли в смеси EtOH (25 мл) и воды (10 мл) с последующим добавлением порошка железа (5,07 г, 90,9 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (4,86 г, 90,9 ммоль). Смесь нагревали до 60 °С в течение 5 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через пробку целита и полученный остаток разводили EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc в гексанах). ES/MS: 246,2 (M+H<sup>+</sup>)

**4-(((6-(4-((6-бром-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-3-фторфенил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-137):** 5-бром-N<sup>1</sup>-(2-метоксиэтил)бензол-1,2-диамин (2,20 г, 9,0 ммоль), 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторфенил)уксусной кислоты (I-128, 3,40 г, 9,0 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (4,26 г, 11,2 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (7,8 мл, 45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Продукт

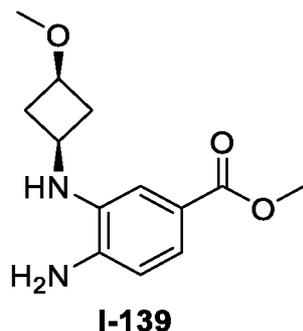
собирали посредством вакуумной фильтрации и использовали без дополнительной очистки. Твердое вещество суспендировали в AcOH (20 мл) и нагревали до 80 °С. Когда реакция завершилась, смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: EtOAc в гексанах). ES/MS m/z: 590,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### 5 Промежуточное соединение I-138



**Метил 4-амино-3-((2-морфолиноэтил)амино)бензоат (I-138):** Метил-4-амино-3-((2-морфолиноэтил)амино)бензоат (**I-138**) получали так же, как описано для **I-1**, заменяя метоксиэтиламин 2-морфолиноэтанаминном. ES/MS: 280,2 (M+H<sup>+</sup>)

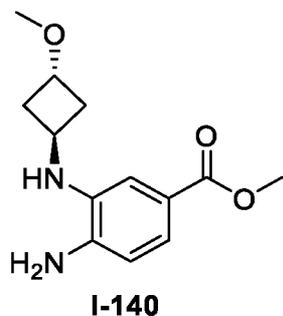
#### 10 Промежуточное соединение I-139



**Метил-4-амино-3-(((1s,3s)-3-метоксициклобутил)амино)бензоат (I-139):** Метил-4-амино-3-(((1s,3s)-3-метоксициклобутил)амино)бензоат (**I-139**) получали так же, как описано для **I-1**, заменяя метоксиэтиламин гидрохлоридом цис-3-

15 метоксициклобутанамина. ES/MS: 251,2 (M+H<sup>+</sup>)

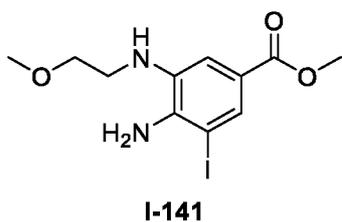
#### Промежуточное соединение I-140



**Метил-4-амино-3-(((1r,3r)-3-метоксициклобутил)амино)бензоат (I-140):** Метил-4-амино-3-(((1r,3r)-3-метоксициклобутил)амино)бензоат (**I-140**) получали так же,

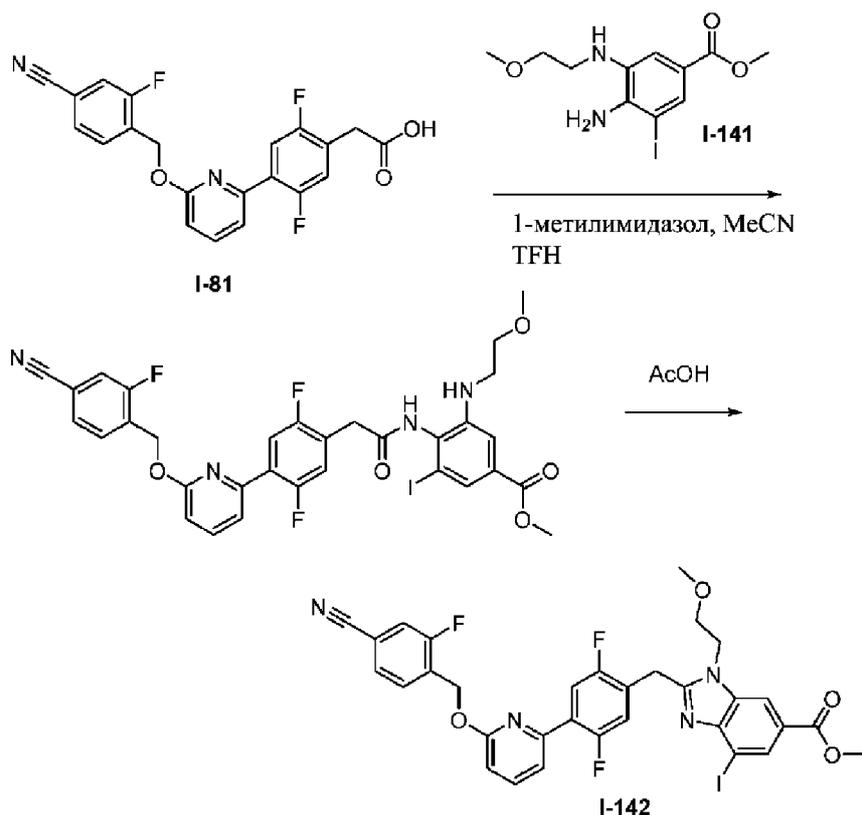
как описано для **I-1**, заменяя метоксиэтиламин гидрохлоридом транс-3-метоксициклобутанамина. ES/MS: 251,2 (M+H<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-141



- 5                    **Метил 4-амино-3-йод-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-141):** Метил 4-амино-3-йод-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат получали по способу **промежуточного соединения I-112**, заменяя метил-3-фтор-5-йод-4-нитробензоат метил-2-фтор-3-нитробензоатом и используя Fe, NH<sub>4</sub>Cl для нитровосстановления вместо H<sub>2</sub>, Pd/C. ES/MS: 351,048 (M+H<sup>+</sup>).

### 10 Промежуточное соединение I-142



- 15                    **Стадия 1. Метил 4-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)ацетидамо)-3-йодо-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат:** К раствору 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)уксусной кислоты (100 мг, 0,25 ммоль) и метила 4-амино-3-йод-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоата (I-141, 100 мг, 0,29 ммоль) в MeCN (2,5 мл) добавляли 1-метилимидазол (0,1 мл, 1,25 ммоль) и

N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (ТСФН, 96 мг, 0,34 ммоль).

Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов, разводили EtOAc и промывали HCl (1 М водным раствором). Органический слой концентрировали с

получением метил-4-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-

5 дифторфенил)ацетиамидо)-3-йод -5-((2-метоксиэтил)амино)бензоата, который использовали в сыром виде на следующей стадии. ES/MS: 731,054 (M+H<sup>+</sup>).

### Стадия 2. Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-

2,5-дифторбензил)-4-иодо-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-

142): Раствор метил 4-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-

10 дифторфенил)ацетиамидо)-3-йод-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоата (183 мг, 0,25 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) нагревали до 100 °С в течение 1 часа. Полученный раствор

охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток растворяли в

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали водным раствором бикарбоната. Водные слои снова экстрагировали

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и

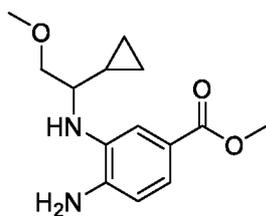
15 концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub>

(элюент: 10-80% EtOAc/гексаны) с получением метил-2-(4-(6-((4-циано-2-

фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-иод-1-(2-метоксиэтил)-1H-

бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. ES/MS: 713,299 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-143



I-143

20

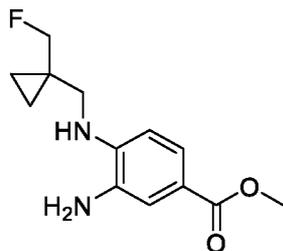
### Метил 4-амино-3-((1-циклопропил-2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-

143): Метил-4-амино-3-((1-циклопропил-2-метоксиэтил)амино)бензоат получали по

способу **промежуточного соединения I-112**, заменяя 1-циклопропил-2-метоксиэтан-1-

амин 2-метоксиэтанамином. ES/MS: 265,092 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-144

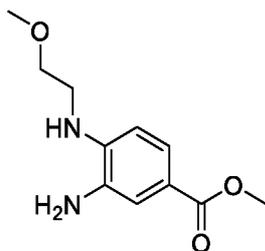


I-144

**Метил-3-амино-4-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (I-144):** Метил-3-амино-4-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат получали

5 по способу **промежуточного соединения I-112**, заменяя метил-4-фтор-3-нитробензоат метил-2-фтор-3-нитробензоатом и (1-(фторметил)циклопропил)метанамин; 2,2,2-трифторуксусную кислоту 2-метоксиэтанамин. ES/MS: 283,067 (M+H<sup>+</sup>).

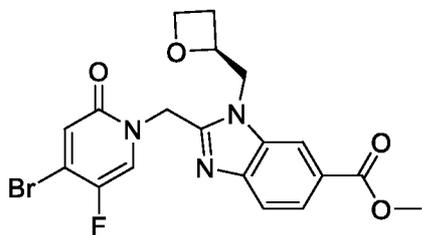
### Промежуточное соединение I-145



I-145

10 **Метил 3-амино-4-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-145):** Метил-3-амино-4-((2-метоксиэтил)амино)бензоат получали по способу **промежуточного соединения I-112**, заменяя метил-4-фтор-3-нитробензоат метил-2-фтор-3-нитробензоатом. ES/MS: 225,198 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-146

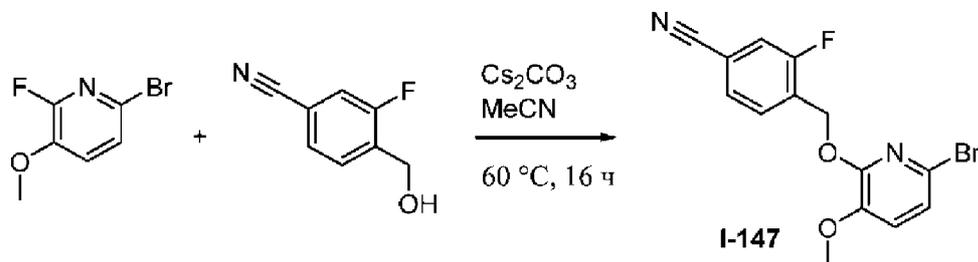


I-146

15 **Метил-(S)-2-((4-бром-5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-146):** Метил-(S)-2-((4-бром-5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-146) синтезировали, как описано для I-72, заменив

гидрохлорид метил-2-(хлорметил)-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата на метил(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат. ES/MS: 450,0, 452,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-147



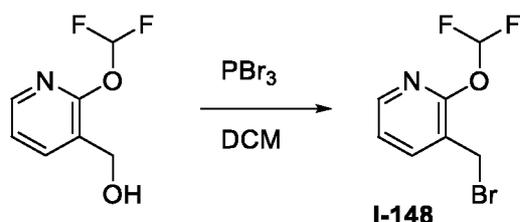
#### 4-(((6-бром-3-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-147)

**147):** К раствору 6-бром-2-фтор-3-метоксипиридина (400 мг, 1,94 ммоль) и 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (302 мг, 2,00 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат цезия (1,27 г, 3,88 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение ночи.

10 Охлажденную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали двумя дополнительными частями этилацетата. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексаны/EtOAc) для получения желаемого продукта, **I-147**. ES/MS:

15 337,0, 339,0 (M+H<sup>+</sup>)

#### Промежуточное соединение I-148



#### 3-(бромметил)-2-(диформетокси)пиридин (I-148)

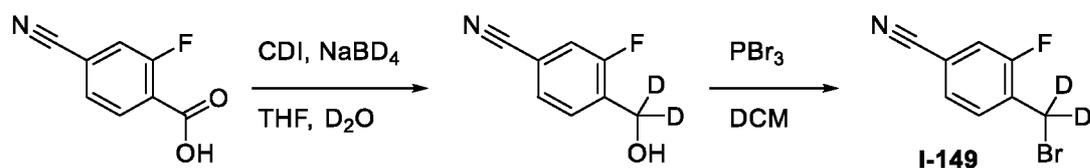
К раствору 2-(диформетокси)пиридин-3-ил)метанола (100 мг, 0,57 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 1M трибромид фосфора в DCM (0,63 мл, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до прекращения выделения газа. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали двумя дополнительными частями EtOAc.

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией и концентрировали *под вакуумом* для получения желаемого соединения **I-148**, которое использовали без очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (дд, J = 4,9, 1,9

25

Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 72,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 7,5, 5,0 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H).

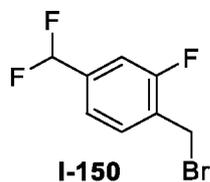
### Промежуточное соединение I-149



5 **3-фтор-4-(гидроксиметил-d<sub>2</sub>)бензонитрил:** К раствору 4-циано-2-фторбензойной кислоты (600 мг, 3,63 ммоль) в THF (25 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,18 г, 7,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем быстро по каплям добавляли бордейтерид натрия (304 мг, 7,27 ммоль) в D<sub>2</sub>O (6,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем подкисляли до pH 2 путем добавления концентрированной HCl. Органический слой удаляли *под вакуумом* и водный слой экстрагировали тремя частями этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без  
10  
15 очистки. ES/MS: 154,2 (M+H<sup>+</sup>)

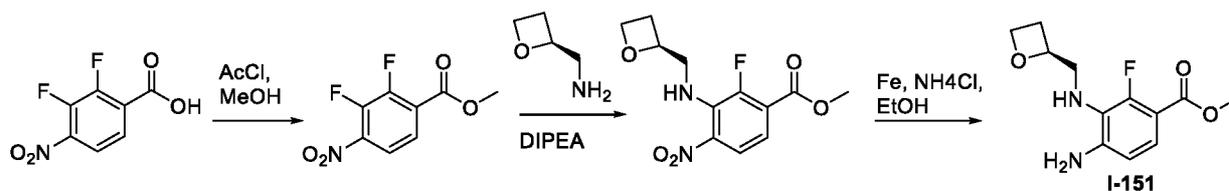
**4-(бромметил-d<sub>2</sub>)-3-фторбензонитрил (I-149):** 4-(бромметил-d<sub>2</sub>)-3-фторбензонитрил (I-149) синтезировали, как описано для I-148, заменив (2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метанол на 3-фтор-4-(гидроксиметил-d<sub>2</sub>)бензонитрил. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (дд, J = 7,9, 7,2 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J = 7,9, 1,6, 0,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,1, 1,5 Гц, 1H).  
20

### Промежуточное соединение I-150



**1-(бромметил)-4-(дифторметил)-2-фторбензол (I-150):** 1-(бромметил)-4-(дифторметил)-2-фторбензол (I-150) получали, как описано для I-148, заменяя (2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метанол на (4-(дифторметил)-2-фторфенил)метанол.  
25

## Промежуточное соединение I-151



**Метил-2,3-дифтор-4-нитробензоат:** К раствору, содержащему акилхлорид (1,53 мл, 21,5 ммоль) и MeOH (40 мл), добавляли 2,3-дифтор-4-  
5 нитробензойную кислоту (1,00 г, 4,92 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом и отделяли между насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и  
10 использовали без дополнительной очистки.

**Метил-(S)-2-фтор-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат:** К раствору метил-2,3-дифтор-4-нитробензоата (600 мг, 2,76 ммоль) в THF (10 мл) добавляли диизопроилэтиламин (1,44 мл, 8,29 ммоль) и (S)-оксетан-2-илметанамина (0,29 мл, 2,86 ммоль). Полученный раствор нагревали до 60 °С в течение 4 ч. После завершения  
15 растворителя удаляли полученный остаток в EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл), затем солевым раствором (10 мл), концентрировали и переносили без дополнительной очистки. ES/MS: 285,0 (M+H<sup>+</sup>)

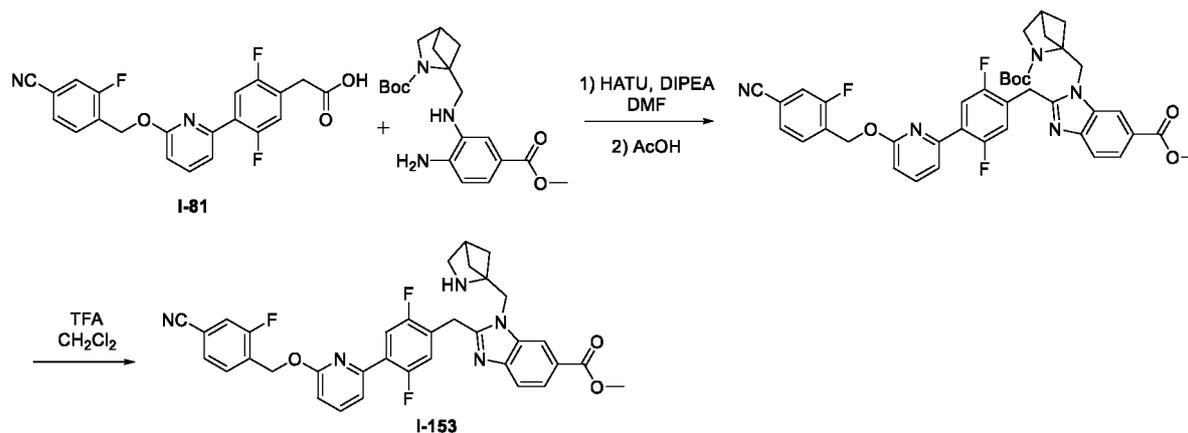
**Метил (S)-4-амино-2-фтор-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (I-151):**  
Метил (S)-2-фтор-4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (785 мг, 2,76 ммоль)  
20 растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли насыщенный водный хлорид аммония (3 мл). Затем к смеси добавляли порошок железа (1,54 г, 27,6 ммоль) и нагревали смесь до 60 °С. Через 3 часа смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали водой (10 мл), MeOH (10 мл) и EtOAc (25 мл) и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли EtOAc (50 мл). Органический раствор  
25 промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Продукт **I-151** использовали без дополнительной очистки. ES/MS: 255,1 (M+H<sup>+</sup>)

## Промежуточное соединение I-152



**I-152** получали идентичным образом, как описано для **I-6**, заменив 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил 2,5-дифтор-4-(гидроксиметил)бензонитрилом.

### Промежуточное соединение **I-153**



**tert**-бутил 1-((2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-6-(метоксикарбонил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат: *tert*-бутил-1-(((2-амино-5-

(метоксикарбонил)фенил)амино)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат  
 10 получали аналогично **I-1**, заменяя 2-метоксиметанамином *tert*-бутил 1-(аминометил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилатом. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)уксусная кислота (**I-81**, 250 мг, 0,628 ммоль), *tert*-бутил 1-(((2-амино-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат  
 15 (250 мг, 0,690 ммоль) и HATU (286 мг, 0,754 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3,00 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,547 мл, 3,14 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение одного часа, затем разводили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 x 7 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали под вакуумом.  
 20 Полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (4 мл) и смесь нагревали до 100 °C в течение 2 часов. После этого смесь охлаждали до к. т., концентрировали под вакуумом, и материал очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (элюент:  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) для получения продукта.

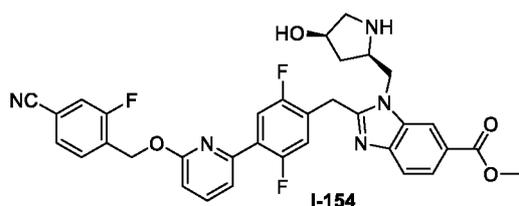
**Метил 1-((2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-153):** *tert*-бутил 1-((2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-6-(метоксикарбонил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2-

5 азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (155 мг, 0,214 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,00 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,200 мл, 0,00175 моль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем разводили дихлорметаном (10 мл) и гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH ~9. Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над

10 MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Продукт (I-153) использовали в последующих реакциях без дополнительной очистки.

ES/MS: 624,2 (M+H<sup>+</sup>)

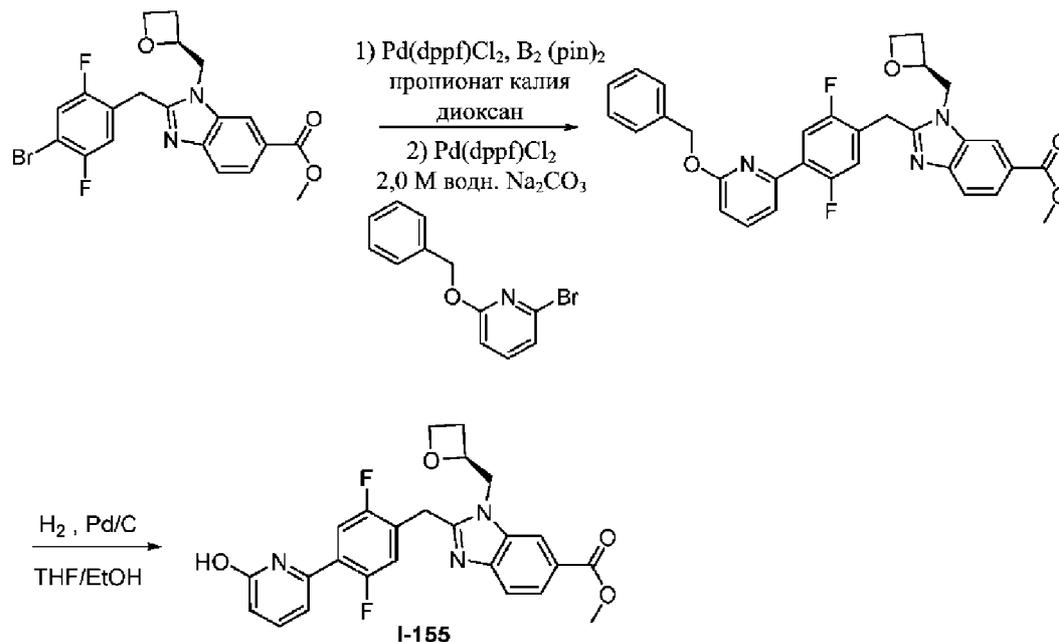
**Промежуточное соединение I-154**



15 Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(((2R,4R)-4-гидроксипирролидин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-154) получали так же, как описано для I-153, заменяя *tert*-бутил 1-(((2-амино-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-

20 4-гидроксипирролидин-1-карбоксилатом. ES/MS: 628,2 (M+H<sup>+</sup>)

## Промежуточное соединение I-155



### Метил-(S)-2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-

(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат: Метил-(S)-2-(4-бром-2,5-

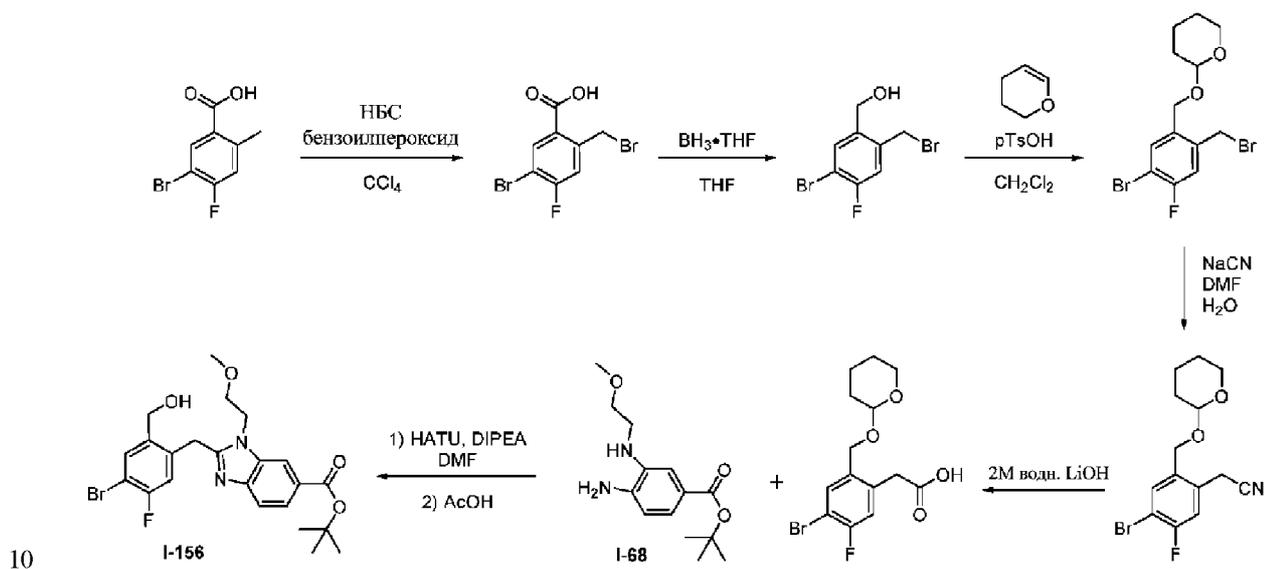
5 дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (450 мг, 0,997 ммоль), полученный как описано для **I-164**, заменяя этил (S)-4-амино-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (**I-62**) метил (S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоатом и 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусной кислотой, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (74,0 мг, 0,100 ммоль), пропионат калия 10 (336 мг, 2,99 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (304 мг, 2,99 ммоль) помещали в 1,4-диоксан (4,00 мл) и смесь барботировали аргоном в течение 5 минут. Затем смесь нагревали до 110 °С в течение одного часа. По прошествии этого времени наблюдалось полное превращение в промежуточный боронатный эфир. Смесь охлаждали до к. т. и добавляли водный карбонат натрия (2,0 М, 0,997 мл, 1,99 ммоль). Смесь перемешивали в 15 течение 5 минут, затем добавляли 2-(бензилокси)-6-бромпиридин (290 мг, 1,10 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (37,0 мг, 0,050 ммоль) и смесь нагревали до 90°С в течение 1 час. Затем смесь загружали непосредственно на SiO<sub>2</sub> для очистки с нормально-фазовой колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/градиент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), что обеспечило желаемый продукт. ES/MS: 556,2 (M+H<sup>+</sup>)

20 Метил-(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-

(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-155**): Метил-(S)-2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (426,0 мг, 0,767 ммоль) растворяли в этаноле (6,0 мл) и

тетрагидрофуране (3,0 мл) и раствор барботировали азотом в течение 5 минут. Затем добавляли Pd/C (408 мг, 0,383 ммоль) и барботировали азотом через суспензию в течение дополнительных 5 минут. Затем водород барботировали через раствор в течение 5 минут перед установкой реакции в атмосфере водорода баллона. Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. После этого суспензию фильтровали через целит, промывали EtOAc (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением метил-(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (**I-155**). ES/MS: 466,2 (M+H<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-156



### 5-бром-2-(бромметил)-4-фторбензойная кислота: 5-бром-4-фтор-2-

метилбензойную кислоту (1,0 г, 4,29 ммоль) растворяли в четыреххлористом углероде (10,0 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (917 мг, 5,15 ммоль). Смесь нагревали до 80 °C и добавляли бензоилпероксид (62,4 мг, 0,257 ммоль). Смесь нагревали до 80 °C в течение 1 часа, а затем смесь охлаждали до к. т. и разводили дихлорметаном (30 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Затем объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Затем остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,38 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H).

20

**(5-бром-2-(бромметил)-4-фторфенил)метанол:** В атмосфере N<sub>2</sub> 5-бром-2-(бромметил)-4-фторбензойную кислоту (1,53 г, 4,90 ммоль) поглощали тетрагидрофураном (7,5 мл) и раствор охлаждали до 0°C. К смеси медленно добавляли боран-тетрагидрофурановый комплекс (1,0 М в THF, 7,36 мл, 7,36 ммоль). После

25

добавления оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь гасили добавлением метанола и затем концентрировали под вакуумом. Затем остаток разделяли между 1N HCl (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу собирали и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором. Затем объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта. ES/MS: 298,0 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,67 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,16 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,54 (с, 2H).

**2-((5-бром-2-(бромметил)-4-фторбензил)окси)тетрагидро-2H-пиран:** 5-бром-2-(бромметил)-4-фторфенил)метанол (725 мг, 2,43 ммоль) растворяли в дихлорметане (8,5 мл) и добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (0,266 мл, 2,92 ммоль), затем моногидрат *n*-толуолсульфокислоты (12,6 мг, 0,073 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем концентрировали под вакуумом и загружали непосредственно на SiO<sub>2</sub> для очистки (элюент: EtOAc/гексаны) с получением 2-((5-бром-2-(бромметил)-4-фторбензил)окси)тетрагидро-2H-пирана. ES/MS: 382,0 (M+H<sup>+</sup>)

**2-(4-бром-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)фенил)ацетонитрил:** 2-((5-бром-2-(бромметил)-4-фторбензил)окси)тетрагидро-2H-пиран (525 мг, 1,37 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (4,0 мл) и добавляли раствор цианида натрия (103 мг, 2,06 ммоль) в воде (0,52 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов, затем разводили EtOAc (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Органическую фазу собирали, промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MS: 350,0 (M+H<sup>+</sup>)

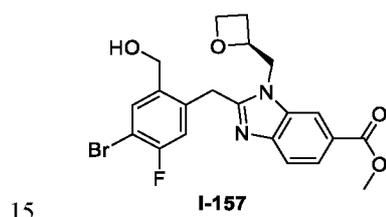
**2-(4-бром-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)фенил)уксусная кислота:** Смесь 2-(4-бром-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)фенил)ацетонитрила (319 мг, 0,971 ммоль) в водном растворе гидроксида натрия (2,0 M, 4,86 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции раствор охлаждали до к. т. и добавляли 1N водный раствор HCl до pH ~2. Водную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Материал использовали в последующей реакции без очистки. ES/MS: 369,0 (M+H<sup>+</sup>)

***трет*-бутил-2-(4-бром-5-фтор-2-(гидроксиметил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-156):** 2-(4-бром-5-фтор-2-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)фенил)уксусная кислота (164 мг, 0,472 ммоль), *трет*-бутил 4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-68, 138 мг, 0,519 ммоль) и

5 НАТУ (215 мг, 0,566 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2,00 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,411 мл, 2,36 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение одного часа, затем разводили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 7 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (4

10 мл) и смесь нагревали до 100 °С в течение одного часа. После этого смесь охлаждали до к. т., концентрировали под вакуумом, и материал очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением продукта **I-156**. ES/MS: 493,0 (M+H<sup>+</sup>)

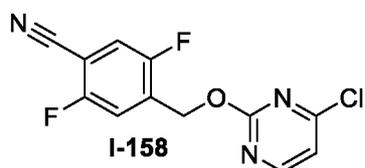
#### Промежуточное соединение I-157



**Метил-(S)-2-(4-бром-5-фтор-2-(гидроксиметил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** Метил-(S)-2-(4-бром-5-фтор-2-(гидроксиметил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-157**) получали таким же образом, как описано для **I-156**, заменяя метил (S)-4-амино-3-

20 ((оксетан-2-илметил)амино)бензоат *трет*-бутил 4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоатом. ES/MS: 363,0 (M+H<sup>+</sup>)

#### Промежуточное соединение I-158



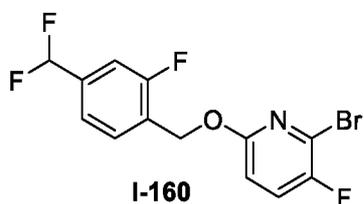
25 **4-(((4-бромпиримидин-2-ил)окси)метил)-2,5-дифторбензонитрил:** 4-(((4-бромпиримидин-2-ил)окси)метил)-2,5-дифторбензонитрил получали так же, как описано для **I-45**, заменяя 4-(гидроксиметил)-3-метоксибензонитрил на 2,5-дифтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил и 4-бром-2-метилсульфонилпиримидин на 4-хлор-2-метилсульфонилпиримидин. ES/MS: 282,2 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-159



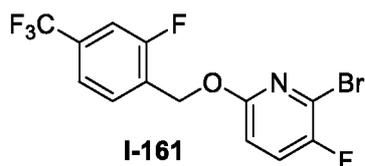
4-бром-2-((2-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)пиримидин: 4-бром-2-((2-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)пиримидин получали так же, как описано для **I-45**, заменяя 4-(гидроксиметил)-3-метоксибензонитрил на (2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанол и 4-бром-2-метилсульфонилпиримидин на 4-хлор-2-метилсульфонилпиримидин. ES/MS: 307,0 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-160



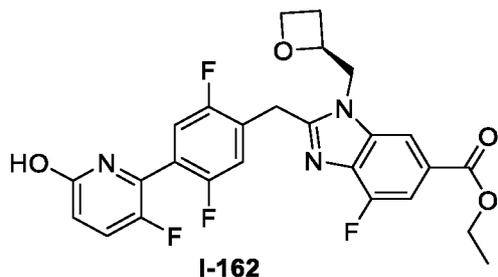
10 2-бром-6-((4-(дифторметил)-2-фторбензил)окси)-3-фторпиридин: 2-бром-6-((4-(дифторметил)-2-фторбензил)окси)-3-фторпиридин получали так же, как описано для **I-113**, заменяя 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил на (4-(дифторметил)-2-фторфенил)метанол. ES/MS: 351,0 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-161



15 2-бром-3-фтор-6-((2-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)пиридин: 2-бром-3-фтор-6-((2-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)пиридин получали так же, как описано для **I-113**, заменяя 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил на (2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанол. ES/MS: 369,0 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-162



Этил (S)-2-(2,5-дифтор-4-(3-фтор-6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-4-

фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат: Этил-(S)-2-(2,5-

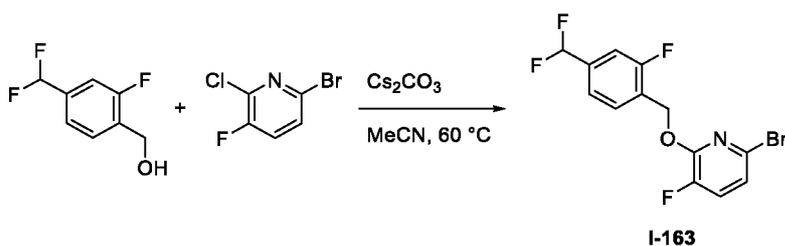
5 дифтор-4-(3-фтор-6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-

бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-162) получали аналогично тому, как описано для I-

155, заменяя метил (S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-

бензо[d]имидазол-6-карбоксилат этил (S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилатом. ES/MS: 516,2 (M+H<sup>+</sup>).

### 10 Промежуточное соединение I-163



**6-бром-2-((4-(дифторметил)-2-фторбензил)окси)-3-фторпиридин (I-163):**

К раствору 6-бром-2-хлор-3-фторпиридина (500 мг, 2,38 ммоль) и 4-(дифторметил)-2-

15 фторфенил)метанола (431 мг, 2,45 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) добавляли карбонат

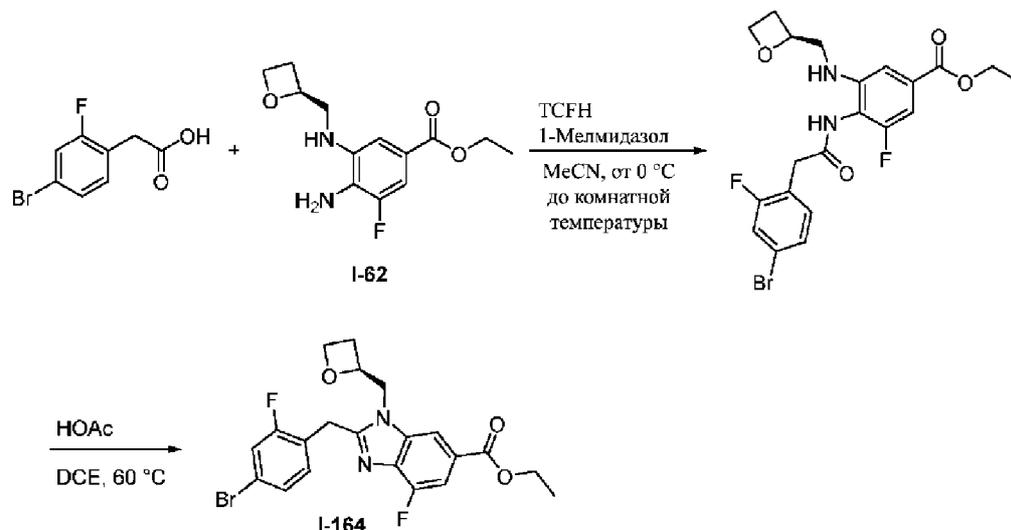
цезия (1,55 г, 4,75 ммоль). Смесь нагревали при 60 °C в течение 24 часов, затем

охлаждали, фильтровали через слой целита (элюент: EtOAc), концентрировали *под*

*вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:

EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MS: 348,0, 350,0 [M-H]<sup>-</sup>

## Промежуточное соединение I-164



### Этил-(S)-4-(2-(4-бром-2-фторфенил)ацетамидо)-3-фтор-5-((оксетан-2-

илметил)амино)бензоат: К раствору I-62 (500 мг, 1,86 ммоль) и 2-(4-бром-2-

5 фторфенил)уксусной кислоты (521 мг, 2,24 ммоль) в MeCN (9,0 мл), охлажденному до 0 °C, добавляли 1-метилимидазол (765 мг, 0,74 мл, 9,32 ммоль), а затем *N,N,N',N'*-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (732 мг, 2,61 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Неочищенную смесь концентрировали *под вакуумом*, затем разделяли между водой и EtOAc. Органический

10 слой выделяли и промывали дополнительной частью воды и затем солевым раствором. Выделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MS: 483,0, 485,0 [M+H]<sup>+</sup>

15 **Этил-(S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-**

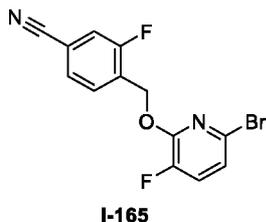
**бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-164):** К раствору этил (S)-4-(2-(4-бром-2-

фторфенил)ацетамидо)-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (530 мг, 1,10 ммоль) в DCE (12,0 мл) добавляли уксусную кислоту (1,88 мл, 32,9 ммоль). Смесь

нагревали до 60 °C в течение 12 часов. Смесь концентрировали и распределяли между

20 EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой выделяли и высушивали над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением I-164. ES/MS: 465,0, 467,0 [M+H]<sup>+</sup>

### Промежуточное соединение I-165

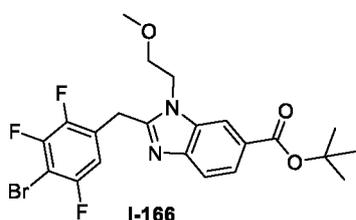


I-165

**4-(((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (I-165):** I-165 получали аналогично I-163, заменяя (4-(дифторметил)-2-фторфенил)метанол

на 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил. ES/MS: 323,0, 325,1 [M-H]<sup>-</sup>

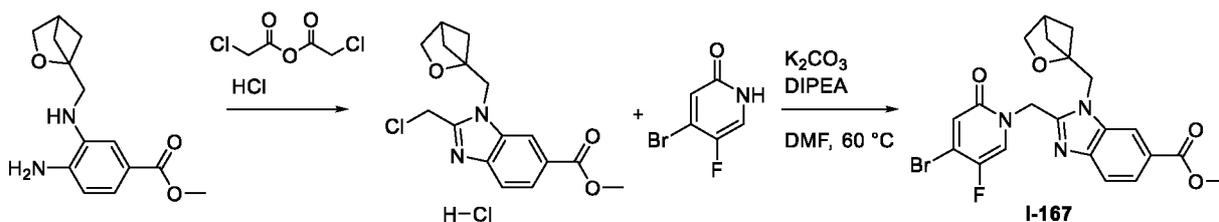
### Промежуточное соединение I-166



I-166

**Трет-бутил-2-(4-бром-2,3,5-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-166):** I-166 получали аналогично I-96, заменяя 2-(4-бром-3-фторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,3,5-трифторфенил)уксусную кислоту и метил 4-амино-3-(((1-(цианометил)циклопропил)метил)амино)бензоат на трет-бутил 4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат. ES/MS: 499,0, 501,0 [M+H]<sup>+</sup>

### Промежуточное соединение I-167



H-Cl

I-167

**Гидрохлорид метил-1-((2-оксибицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-(хлорметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** К раствору метил 3-(((2-

оксибицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)амино)-4-аминобензоата (300 мг, 1,14 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), нагретом до 100 °С, добавляли хлоруксусный ангидрид (197 мг, 1,15 ммоль). Смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов, затем охлаждали,

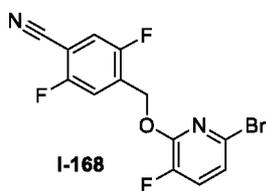
концентрировали *под вакуумом* и разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой выделяли, высушивали над сульфатом натрия и выделяли вакуумной фильтрацией. К раствору добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,31 мл, 1,25 ммоль). Раствор перемешивали в течение одного часа, затем

полученное твердое вещество отделяли вакуумной фильтрацией для получения желаемого продукта в виде соли HCl. ES/MS: 321,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Метил 1-((2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-((4-бром-5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-167):** К

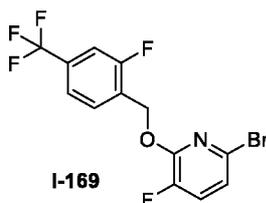
5 раствору 4-бром-5-фторпиридин-2(1H)-она (100 мг, 0,52 ммоль) и метил 1-((2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-(хлорметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (205 мг, 0,57 ммоль) в DMF добавляли карбонат калия (360 мг, 2,6 ммоль) и DIPEA (0,091 мл, 0,52 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение 16 часов, затем  
10 фильтровали через слой целита (элюент: EtOAc), концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/DCM) с получением I-167. ES/MS: 476,0, 478,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение I-168**



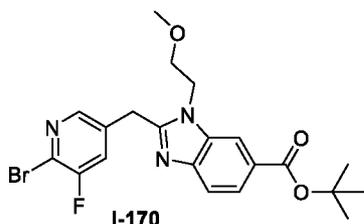
15 **168): I-168** получали аналогично I-163, заменяя (4-(дифторметил)-2-фторфенил)метанол на 2,5-дифтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил. ES/MS: 341,0, 343,0 [M-H]<sup>-</sup>

**Промежуточное соединение I-169**



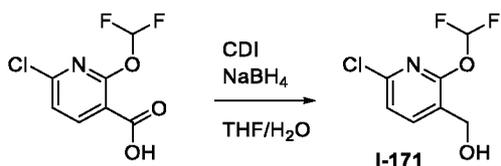
20 **169): I-169** получали аналогично I-163, заменяя (4-(дифторметил)-2-фторфенил)метанол на (2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанол. ES/MS: 366,0, 368,0 [M-H]<sup>-</sup>

**Промежуточное соединение I-170**



**Трет-бутил-2-((6-бром-5-фторпиридин-3-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-170):** I-170 получали аналогично I-164, заменяя 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту на 2-(6-бром-5-фторпиридин-3-ил)уксусную кислоту, а I-62 на трет-бутил 4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоато. ES/MS: 464,0, 466,0 [M+H]<sup>+</sup>

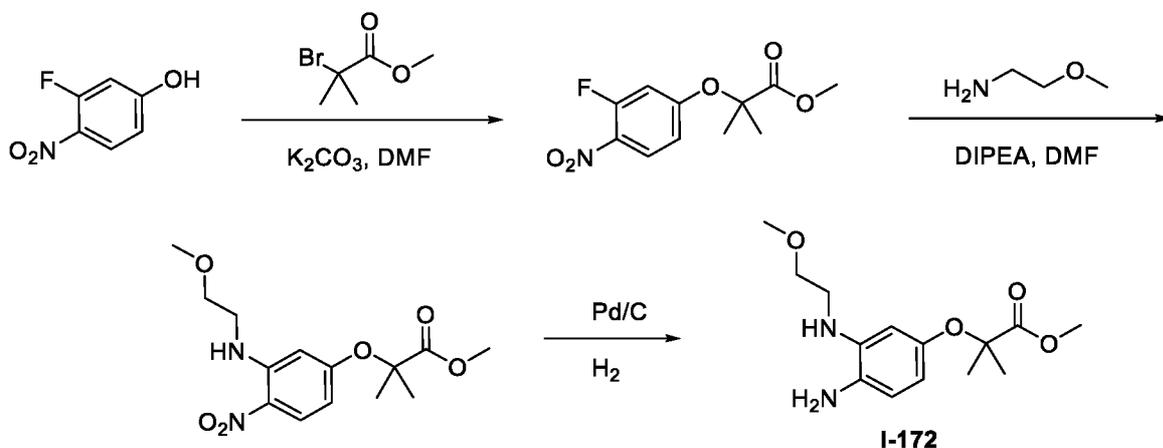
**Промежуточное соединение I-171**



**(6-хлор-2-(диформетокси)пиридин-3-ил)метанол (I-171):** К раствору 6-хлор-2-(диформетокси)никотиновой кислоты (1,00г, 4,47 ммоль) в ТНФ (30,0 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,45г, 8,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, охлаждали до 0 °С, а затем по каплям добавляли боргидрид натрия (846 мг, 22,4 ммоль) в воде (6,0 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Смесь охлаждали до 0 °С, затем нейтрализовали путем осторожного добавления концентрированной HCl. Смесь концентрировали *под вакуумом* для удаления ТНФ и полученную водную суспензию экстрагировали тремя частями EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией, концентрировали *под вакуумом* и полученный неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

ES/MS: 210,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение I-172**



**Метил-2-(3-фтор-4-нитрофенокси)-2-метилпропаноат:** Суспензию 3-фтор-4-нитрофенола (0,500г, 3,18 ммоль), метил-2-бром-2-метилпропаноата (0,691г, 3,82 ммоль) и карбоната калия (0,660г, 4,77 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 80 °С в течение ночи. Смесь разводили EtOAc промывали 5% LiCl и солевым раствором.

5 Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (10–20% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,17–7,98 (м, 1H), 6,72–6,57 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,71 (с, 6H).

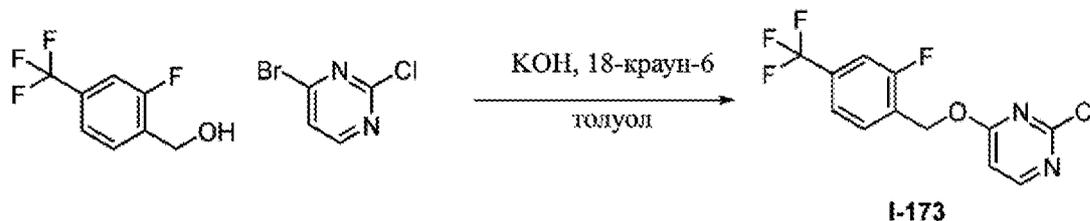
**Метил-2-[3-(2-метоксиэтиламино)-4-нитрофенокси]-2-метилпропаноат:**

10 Раствор метил-2-(3-фтор-4-нитрофенокси)-2-метилпропаноата (166 мг, 0,645 ммоль), 2-метоксиэтанамина (0,0741 мл, 0,852 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,562 мл, 3,23 ммоль) в DMF (5 мл) нагревали при 50 °С о/н. Смесь разводили EtOAc и дважды промывали 5% LiCl и солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью  
15 флэш-хроматографии (15–30% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта.  
ES/MS: 313,2 (M+H<sup>+</sup>)

**Метил-2-[4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)фенокси]-2-метилпропаноат**

**(I-172):** Раствор метил-2-[3-(2-метоксиэтиламино)-4-нитрофенокси]-2-метилпропаноата (179 мг, 0,573 ммоль) в EtOH (10 мл) трижды дегазировали с помощью Ar/Vac. Добавляли  
20 Pd/C (10,0%, 61,0 мг, 0,0573 ммоль) и дегазировали 1 х с Ar/вакуумом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с помощью баллона водорода. Смесь фильтровали через пробку целита и концентрировали с получением желаемого продукта.  
ES/MS: 283,2 (M+H<sup>+</sup>)

**Промежуточное соединение I-173**

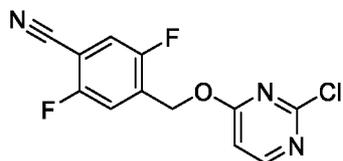


**2-хлор-4-[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метокси]пиримидин (I-173):**

Суспензию 4-бром-2-хлорпиримидина (400 мг, 2,07 ммоль), [2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метанол (442 мг, 2,27 ммоль), гидроксид калия (128 мг, 2,27 ммоль) и 18-краун-6 (40,0 мг, 0,151 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали при 110 °С в течение 2  
30 часов. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (5–10% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта. ES/MS: 307,2 (M+H<sup>+</sup>)

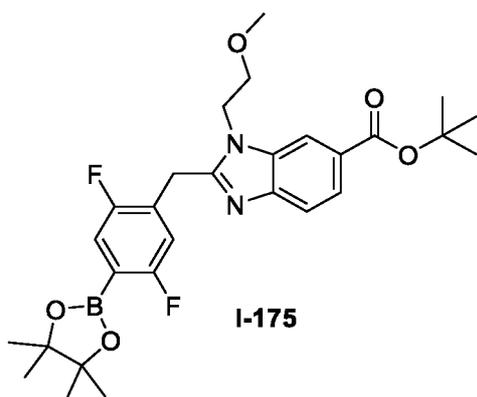
#### Промежуточное соединение I-174



5

**4-[(2-хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-2,5-дифторбензонитрил (I-174):** 4-[(2-хлорпиримидин-4-ил)оксиметил]-2,5-дифторбензонитрил получали по методике синтеза I-173 с использованием 2,5-дифтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила вместо [2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метанола. ES/MS: 282,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### 10 Промежуточное соединение I-175



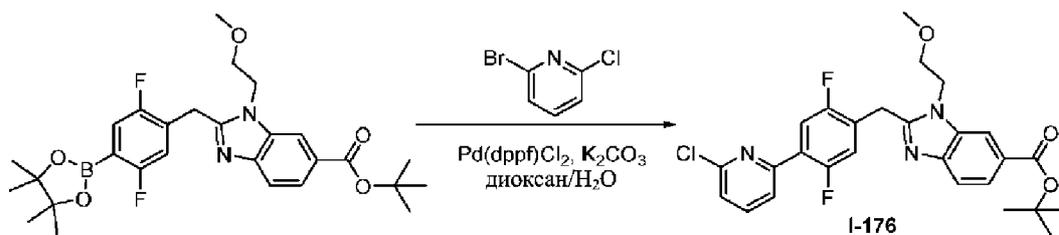
**Трет-бутил 2-(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-175):** трет-бутил

15 2-(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали по способу промежуточного соединения I-5, заменяя 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-

фторфенил)уксусную кислоту и трет-бутил 4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (промежуточное соединение I-68) на метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат.

20 ES/MS: 529,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sup>6</sup>) δ 8,13 (с, 1H), 7,74 (дд, *J* = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, *J* = 9,3, 4,6 Гц, 1H), 7,17 (дд, *J* = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 4,54 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,65 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 1,57 (с, 9H), 1,31 (с, 12H).

#### Промежуточное соединение I-176



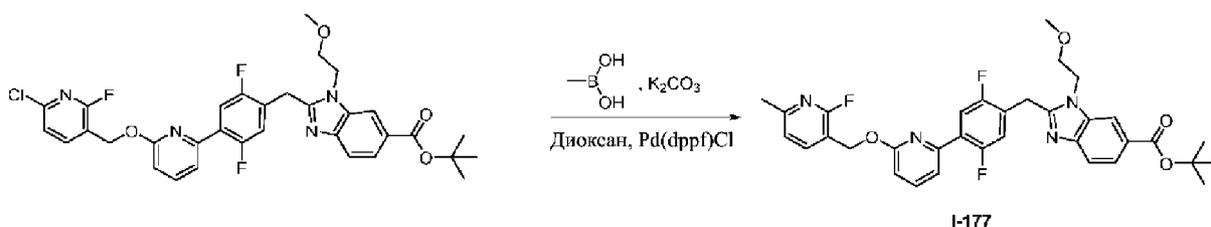
### Трет-бутил 2-[[4-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-

метоксиэтил)-1,3-бензодиазол-5-карбоксилат (I-176): Трет-бутил 2-[[2,5-дифтор-4-

5 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)-1,3-  
 бензодиазол-5-карбоксилат (30,0 г, 56,7 ммоль, 1,00 экв) и 2-бром-6-хлорпиридин (14,2 г,  
 73,8 ммоль, 1,30 экв) растворяли в 1,4-диоксане (600 мл) и H<sub>2</sub>O (60 мл). К  
 вышеуказанному раствору добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,15 г, 5,68 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
 (15,7 г, 114 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор нагревали до 90 °С в течение ночи в  
 атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении.

10 Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали  
 петролейным эфиром/EtOAc (2/1) с получением трет-бутил 2-[[4-(6-хлорпиридин-2-ил)-  
 2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)-1,3-бензодиазол-5-карбоксилата. ES/MS:  
 513,8 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sup>6</sup>) δ 8,14 (с, 1H), 8,02 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (д,  
*J* = 7,7 Гц, 1H), 7,78-7,69 (м, 2H), 7,59 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,41 (дд, *J* = 11,4, 6,0 Гц, 1H),  
 15 4,58 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,68 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 1,58 (с, 9H).

### Промежуточное соединение I-177

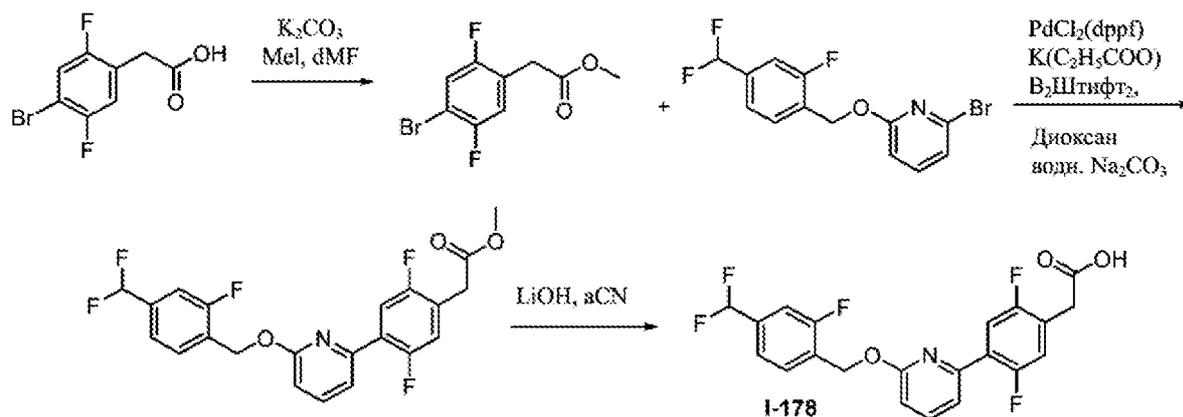


### Трет-бутил 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[(2-фтор-6-метил-3-пиридил)метокси]-2-

20 пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-177):  
 Суспензию трет-бутил 2-[[4-[6-[(6-хлор-2-фтор-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-

дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (160 мг, 0,25  
 ммоль), метилбороновую кислоту (0,15 г, 2,5 ммоль), [1,1'-  
 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (28 ммоль, 0,038 ммоль) и карбонат  
 калия (173 мг, 1,25 ммоль) в 1 мл диоксана и 0,3 мл воды нагревали до 120 °С в течение 3  
 25 часов. После охлаждения неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно с  
 помощью колоночной флэш-хроматографии (R<sub>f</sub> = 0,3 EtOAc/гексаны = 50%) с  
 получением 130 мг необходимого продукта. ES/MS: 619,4 (M+H<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-178



#### Метил-2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетат: 2-(4-бром-2,5-

дифторфенил)уксусную кислоту (2,00 г, 7,97 ммоль) растворяли в DMF (16 мл). К

- 5 раствору добавляли карбонат калия (1652 мг, 12,0 ммоль), а затем йодметан (1357 мг, 9,56 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов до тех пор, пока исходный материал не был израсходован по результатам ТСХ. Смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь
- 10 очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,06 (дд, J = 8,4, 6,3 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,61 (д, J = 1,3 Гц, 2H).

- 15 **Метил-2-[4-[6-[[4-(дифторметил)-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-**

**дифторфенил]ацетат:** Метил-2-(4-бром-2,5-дифторфенил) ацетат (0,500 г, 1,89 ммоль)

растворяли в 1,4-диоксане (9,4 мл). [1,1'-

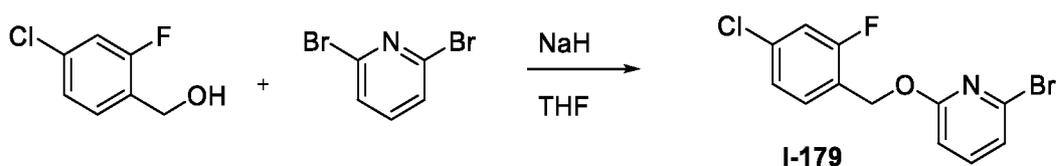
- Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,140 г, 0,189 моль), пропаноат калия (0,635 г, 5,66 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (0,623 г, 0,00245 моль) добавляли к
- 20 раствору. Смесь дегазировали путем барботирования N<sub>2</sub> через смесь в течение 5 минут. Смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов, после чего смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (0,0667 г, 9,43e-5 моль), 2-бром-6-((4-(дифторметил)-2-фторбензил)окси)пиридин (658 мг, 1,98 ммоль) и водный карбонат натрия (2,0 М, 1,89 мл,
- 25 3,77 ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли воду (5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали

насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 437,95 (M+H<sup>+</sup>) 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,77 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,65 (дт, J = 22,8, 7,7 Гц, 2H), 7,51 (дд, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,09 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,70 (с, 2H).

**2-(4-(6-((4-(дифторметил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)уксусная кислота (I-178):** Метил-2-(4-(6-((4-(дифторметил)-2-

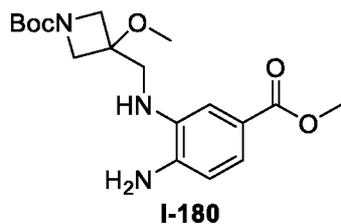
фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)ацетат (0,535 г, 1,22 ммоль) растворяли в ACN (5 мл). Добавляли гидроксид лития (2,0 М, 1,22 мл, 2,45 ммоль) и нагревали смесь до 60°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и нейтрализовали водн. HCl (2 М). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества. ES/MS: 423,999 (M+H<sup>+</sup>) 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,82 – 7,68 (м, 2H), 7,66 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,57 – 7,41 (м, 1H), 7,41 – 7,26 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96–6,56 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 3,84–3,61 (м, 2H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -113,28 (д, J = 56,2 Гц), -118,11 – -120,85 (м), -122,27 – -124,55 (м), -125,30 (ддд, J = 18,1, 11,0, 6,0 Гц).

**Промежуточное соединение I-179**



**2-бром-6-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]пиридин (I-179):** (4-хлор-2-фторфенил)метанол (1,00 г, 6,23 ммоль) и 2,6-дибромпиридин (1,48 г, 6,23 ммоль) растворяли в THF (15 мл). Добавляли гидрид натрия (50,0%, 0,430 г, 9,34 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 (дт, J = 10,1, 7,8 Гц, 2H), 7,22 – 7,00 (м, 4H), 6,73 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 1,2 Гц, 2H).

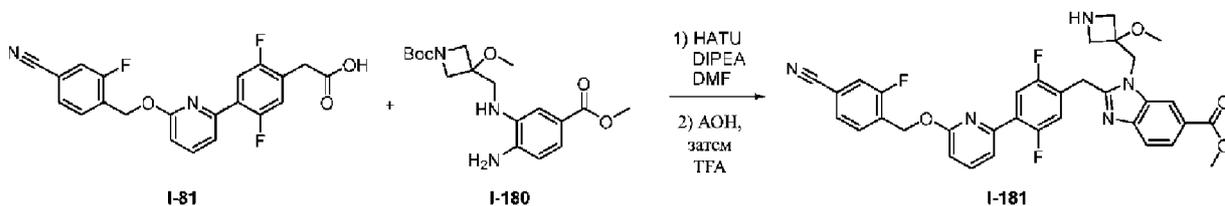
### Промежуточное соединение I-180



**Трет-бутил-3-(((2-амино-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)метил)-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат (I-180):** Указанное в заголовке соединение получали

5 так же, как описано для I-1, заменяя метоксиэтиламин трет-бутил-3-(аминометил)-3-метоксиазетидин-1-карбоксилатом; гидрохлорид: ES/MS: 365,2 (M+H+).

### Промежуточное соединение I-181



**Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-**

10 **дифторбензил)-1-((3-метоксиазетидин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-181):** 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-

дифторфенил)уксусная кислота (I-81) (830 мг, 2,08 ммоль), трет-бутил 3-(((2-амино-5-

(метоксикарбонил)фенил)амино)метил)-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат (I-180) (634 мг,

1,73 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурунийгексафторфосфат

15 (923 мг, 2,43 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин

(1,50 мл, 8,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин.

После этого смесь разводили EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу

собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические

фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*.

20 Полученный остаток растворяли в смеси дихлорэтана (20 мл) и уксусной

кислоты (6,0 мл) и нагревали до 80 °С. Через 6 часов смесь концентрировали *под*

*вакуумом* и остаток растворяли в DCM (25 мл). Добавляли TFA (5,0 мл) и смесь нагревали

до 45 °С. Через 2,5 часа смесь концентрировали *под вакуумом* и остаток растворяли в

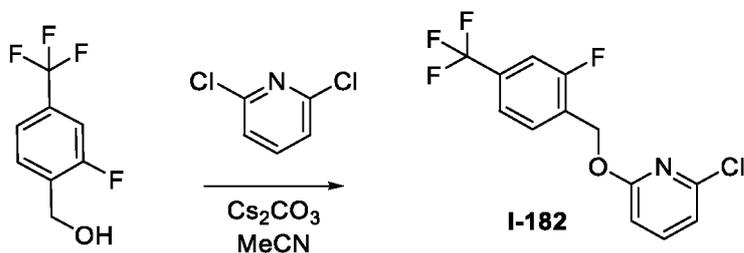
EtOAc (80 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>

25 (30 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические

фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны): ES/MS: 628,2 (M+H<sup>+</sup>).

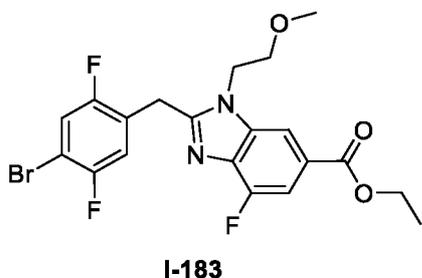
### Промежуточное соединение I-182



### 5 2-хлор-6-((2-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)пиридин (I-182):

Суспензию (2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанола (2,70 г, 13,9 ммоль), 2,6-дихлорпиридина (2,00 г, 13,5 ммоль) и карбоната цезия (8,81 г, 27,0 ммоль) в MeCN (50 мл) нагревали при 60°C в течение ночи. Смесь фильтровали через пробку Celite® и концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 306,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,7, 1,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H).

### Промежуточное соединение I-183

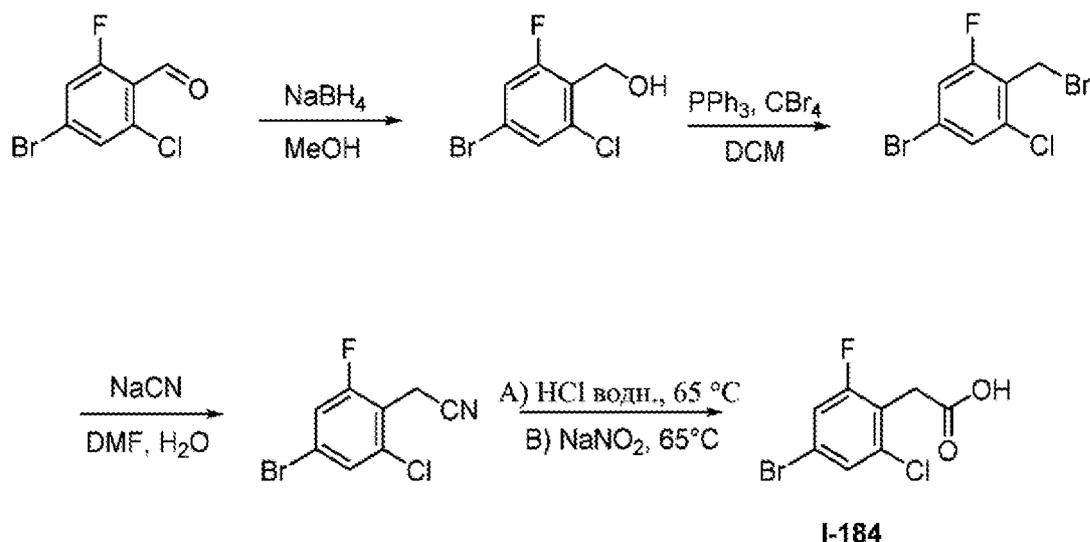


15 **Этил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-183):** Указанное в заголовке соединение получали так же, как описано для I-164, заменяя этил (S)-4-амино-3-фтор-5-((оксетан-2-

илметил)амино)бензоат (I-62) на этил 4-амино-3-фтор-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат:

20 ES/MS: 471,2 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-184



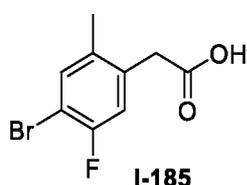
**4-бром-2-хлор-6-фторфенил)метанол:** К раствору, содержащему 4-бром-2-хлор-6-фторбензальдегид (1 г, 4,2 ммоль) и MeOH (20 мл), порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,17 г, 4,4 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали и оставляли до достижения комнатной температуры в течение ночи. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом и отделяли между насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и использовали без дополнительной очистки.

**5-бром-2-(бромметил)-1-хлор-3-фторбензол:** К раствору 4-бром-2-хлор-6-фторфенил)метанола (1 г, 4,18 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли трифенилфосфин (1,26 г, 4,8 ммоль) и четырехбромистый углерод (1,6 г, 4,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи. После завершения реакции растворитель удаляли, концентрировали и полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0–20% EtOAc в гексане) с получением продукта.

**2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенил)ацетонитрил:** 5-бром-2-(бромметил)-1-хлор-3-фторбензол (450 мг, 1,5 ммоль) растворяли в DMF (16 мл) и воде (6 мл) с последующим добавлением цианида натрия (0,11 г, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и EtOAc (50 мл) и слои разделяли. Органический раствор промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

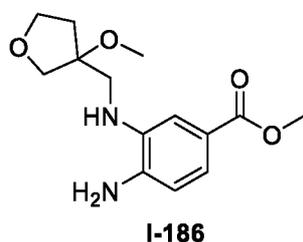
**2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенил)уксусная кислота (I-184):** 2-(4-бром-2-хлор-6-фторфенил)ацетонитрил (350 мг, 1,5 ммоль) растворяли в водном растворе HCl (20 мл) и нагревали до 65 °С в течение 18 часов. Через 18 часов добавляли нитрит натрия (486 мг, 7,5 ммоль) и смесь перемешивали при 65 °С в течение ночи. После завершения добавляли воду (30 мл) и EtOAc (50 мл) и слои разделяли. Органический раствор промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12,8 (уш с, 1H), 7,69–7,60 (м, 4H), 3,71 (с, 2H).

#### 10 Промежуточное соединение I-185



**I-185** получали таким же образом, как описано для **I-184**, заменив 4-бром-2-хлор-6-фторбензальдегид на 4-бром-3-фтор-6-метилбензальдегид.

#### Промежуточное соединение I-186

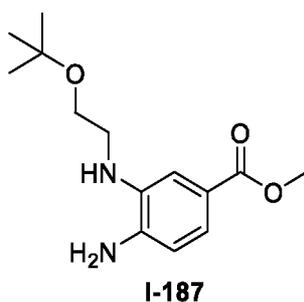


15

**Метил-4-амино-3-(((3-метокситетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензоат (I-186):** Метил-4-амино-3-(((3-метокситетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензоат получали по способу промежуточного соединения **I-112**, заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат метил-2-фтор-3-нитробензоатом и (3-метокситетрагидрофуран-3-ил)метанамин 2-метоксиэтан-1-амином. ES/MS: 281,2 (M+H<sup>+</sup>).

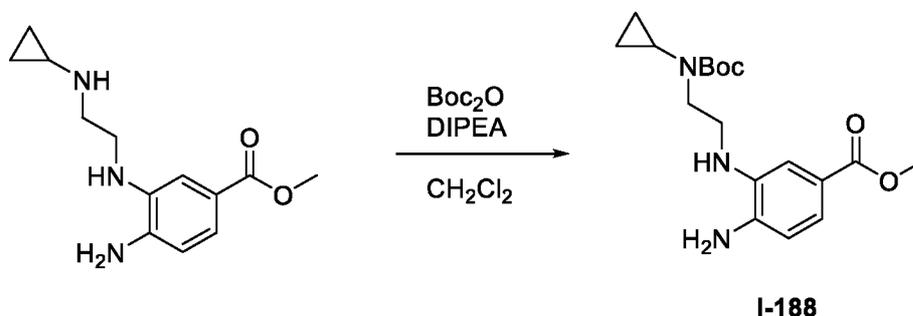
20

#### Промежуточное соединение I-187



**Метил-4-амино-3-((2-(трет-бутокс)этил)амино)бензоат (I-187):** Метил-4-амино-3-((2-(трет-бутокс)этил)амино)бензоат получали по методике промежуточного соединения **I-112**, заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат метил-2-фтор-3-нитробензоатом и 2-(трет-бутокс)этан-1-амин 2-метоксиэтан-1-амином. ES/MS: 267,198 (M+H<sup>+</sup>).

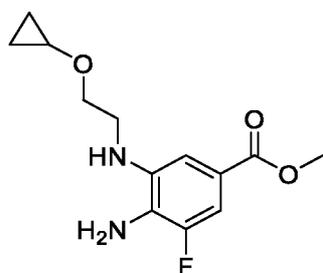
#### Промежуточное соединение I-188



**Метил 4-амино-3-((2-(циклопропиламино)этил)амино)бензоат:** Метил-4-амино-3-((2-(циклопропиламино)этил)амино)бензоат получали по методике промежуточного соединения **I-112**, заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат метил-2-фтор-3-нитробензоатом и N1-циклопропилэтан-1,2-диамин 2-метоксиэтан-1-амином. ES/MS: 250,140 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-4-амино-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)этил)амино)бензоат (I-188):** К раствору метил-4-амино-3-((2-(циклопропиламино)этил)амино)бензоата (285 мг, 1,14 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (277 мг, 1,27 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,26 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем концентрировали досуха. Затем сырой материал очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюент: EtOAc/гексаны) с получением метил-4-амино-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)этил)амино)бензоата (**I-188**). ES/MS: 350,046 (M+H<sup>+</sup>).

#### Промежуточное соединение I-189

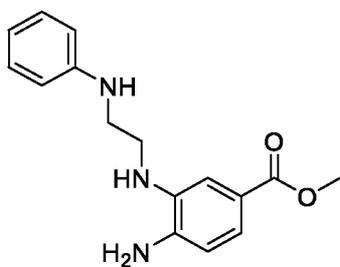


**I-189**

**Метил-4-амино-3-((2-циклопропоксиэтил)амино)-5-фторбензоат (I-189):**

Метил-4-амино-3-((2-циклопропоксиэтил)амино)-5-фторбензоат получали по методике промежуточного соединения **I-112**, заменяя метил-3,5-дифтор-4-нитробензоат метил-2-фтор-3-нитробензоатом и 2-циклопропоксиэтан-1-амин 2-метоксиэтан-1-амином. ES/MS: 269,369 (M+H+).

**Промежуточное соединение I-190**

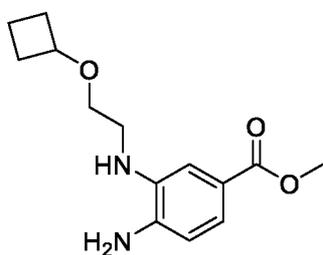


**I-190**

**Метил-4-амино-3-((2-(фениламино)этил)амино)бензоат (I-190):**

Метил-4-амино-3-((2-(фениламино)этил)амино)бензоат получали по методике промежуточного соединения **I-112**, заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат на метил-2-фтор-3-нитробензоат и N1-фенилэтан-1,2-диамин для 2-метоксиэтан-1-амина. ES/MS: 286,265 (M+H+).

**Промежуточное соединение I-191**

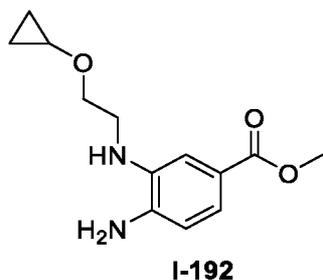


**I-191**

**Метил 4-амино-3-((2-циклобутоксиэтил)амино)бензоат (I-191):**

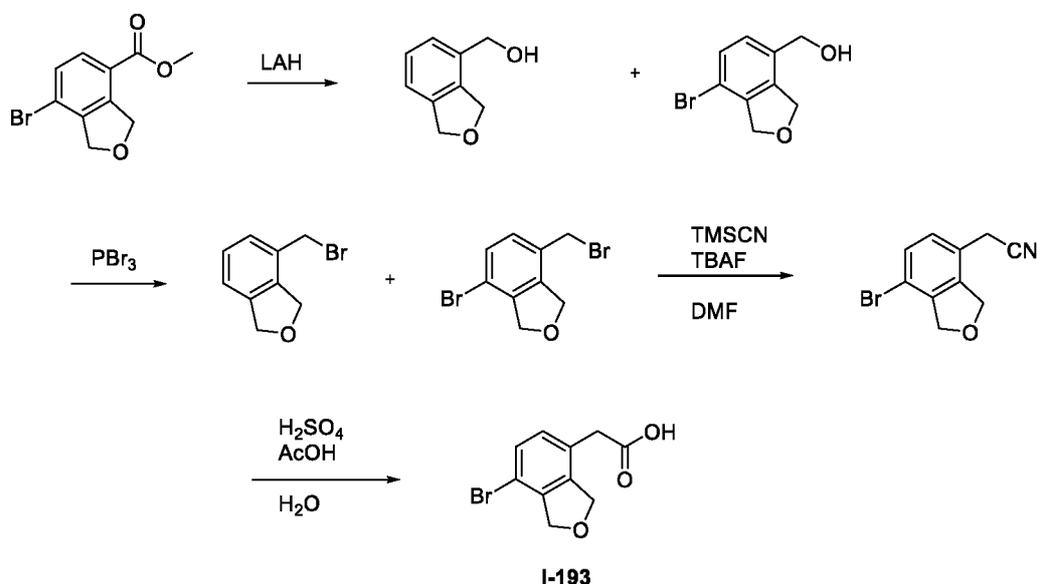
Метил 4-амино-3-((2-циклобутоксиэтил)амино)бензоат получали по методике промежуточного соединения **I-112**, заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат на метил-2-фтор-3-нитробензоат и 2-циклобутоксиэтан-1-амин для 2-метоксиэтан-1-амина. ES/MS: 265,273 (M+H+).

### Промежуточное соединение I-192



**Метил 4-амино-3-((2-циклопропоксиэтил)амино)бензоат (I-192):** Метил-4-амино-3-((2-циклопропоксиэтил)амино)бензоат получали по методике промежуточного соединения **I-112**, заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат на метил-2-фтор-3-нитробензоат и 2-циклопропоксиэтан-1-амин. для 2-метоксиэтан-1-амина. ES/MS: 265,273 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-193



**(7-бром-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)метанол и (1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)метанол:** К раствору метил-7-бром-1,3-дигидроизобензофуран-4-карбоксилата (503 мг, 1,96 ммоль) в MeTHF (20 мл) при 0 °С добавляли алюмогидрид лития (1M (THF), 2 мл, 2,0 ммоль). Раствор перемешивали при 0 °С в течение 1,5 ч до медленного добавления H<sub>2</sub>O (0,1 мл). Водный гидроксид натрия (2M, 0,2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли при интенсивном перемешивании. К полученной суспензии добавляли MgSO<sub>4</sub> и смесь фильтровали через целит и концентрировали досуха. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюент: EtOAc/гексаны) с получением смеси (7-бром-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)метанола (1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H),

5,28 (т, J = 2,3 Гц, 2H), 5,10 (т, J = 2,2 Гц, 2H), 4,64 (с, 2H)) и (1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)метанола.

**4-бром-7-(бромметил)-1,3-дигидроизобензофуран и 4-(бромметил)-1,3-дигидроизобензофуран:** К смеси (1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)метанола и (7-бром-

5 1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)метанола (352 мг, 1,54 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавляли трибромид фосфора (1M (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 1,5 мл, 1,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, разводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха.

10 Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюент: EtOAc/гексаны) с получением 4-(бромметил)-1,3-дигидроизобензофурана (1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,22 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 5,16 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H). (1H скрыт растворителем)) и 4-бром-7-(бромметил)-1,3-дигидроизобензофуран (1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J =

15 8,1 Гц, 1H), 5,29 (т, J = 2,4 Гц, 2H), 5,14 – 5,10 (м, 2H), 4,37 (с, 2H)).

**2-(7-бром-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)ацетонитрил:** К раствору 4-бром-7-(бромметил)-1,3-дигидроизобензофурана (100 мг, 0,34 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли триметилсилилцианид (0,4 мл, 3,2 ммоль) и фторид тетрабутиламмония (1M (THF), 3,4 мл, 3,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной

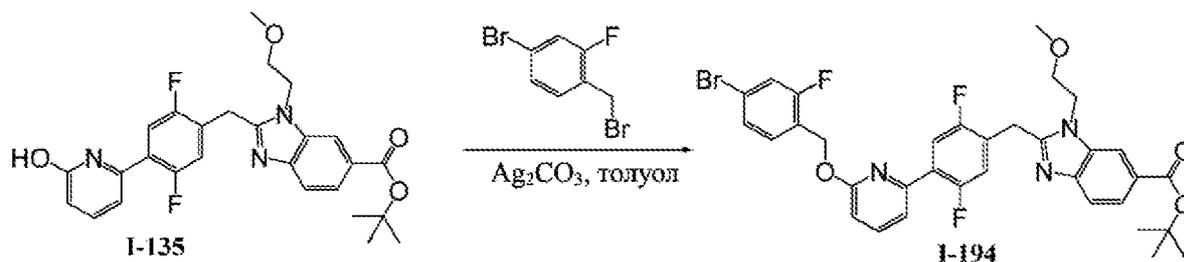
20 температуре в течение 3 часов и разводили EtOAc. Затем раствор промывали водным раствором хлорида лития (3x), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (элюент: EtOAc/гексаны) с получением 2-(7-бром-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)ацетонитрила. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,0, 1,0 Гц, 1H), 5,26 (д, J

25 = 2,3 Гц, 2H), 5,15 – 5,10 (м, 2H), 3,60 (с, 2H).

**2-(7-бром-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)уксусная кислота (I-193):** К раствору 2-(7-бром-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)ацетонитрила (68 мг, 0,29 ммоль) в уксусной кислоте (2,86 мл) и H<sub>2</sub>O (2,86 мл) добавляли серную кислоту (2,3 мл, 42,8 ммоль). Полученный раствор нагревали до 110 °С в течение 4,5 ч перед охлаждением до

30 комнатной температуры. Смесь разводили H<sub>2</sub>O и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 раза). Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют досуха с получением 2-(7-бром-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)уксусной кислоты (I-193). ES/MS: 257,0 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-194



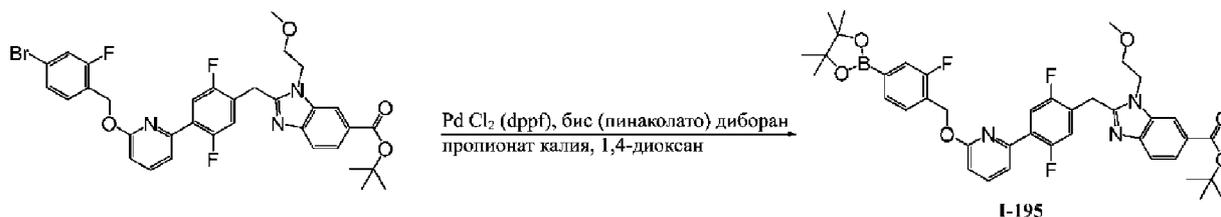
#### Трет-бутил 2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-

#### дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-194): К

5 раствору трет-бутил 2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (500 мг, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол (406 мг, 1,5 ммоль) и карбонат серебра (835 мг, 3 ммоль). Раствор перемешивали при 70 °С в течение 8 часов, охлаждали и фильтровали. Раствор концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением

10 желаемого продукта. ES/MS: 683,2, 684,1 (M+H<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-195



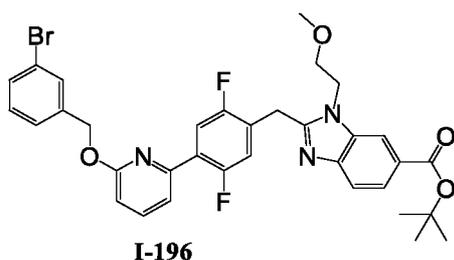
#### Трет-бутил 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

#### диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-

15 метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-195): В круглодонную колбу загружали трет-бутил 2-[[4-[6-[(4-бром-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (300 мг, 0,44 ммоль), бис(пинаколато)дибор (134 мг, 0,53 ммоль), пропионат калия (148 мг, 1,3 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (33 мг, 0,44 ммоль) и 1,4-диоксан (20 мл). Смесь составляла 110 °С до

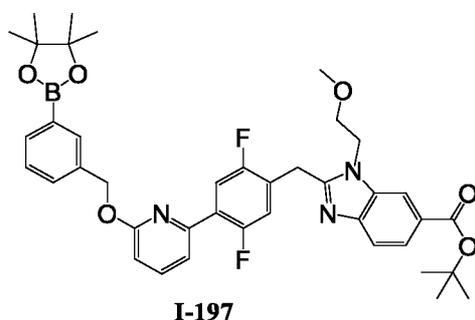
20 завершения (приблизительно 1 час). Смесь охлаждали, разводили EtOAc и фильтровали через целит. Раствор концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением желаемого продукта. ES/MS: 730,4 (M+H<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-196



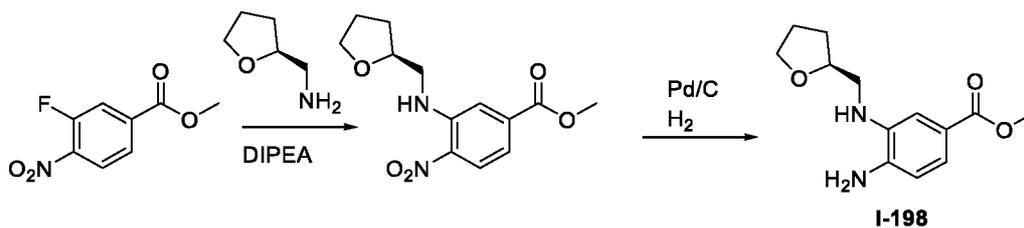
**I-196** получали способом, идентичным описанному для **I-194**, заменяя 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол на 1-бром-3-(бромметил)бензол. ES/MS: 665,1, 665,9 (M+H<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-197



**I-197** получали аналогично тому, как описано для **I-195**, заменяя трет-бутил 2-[[4-[6-[(4-бром-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2, 5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат с трет-бутил 2-[[4-[6-[(3-бромфенил)метокси]-2-пиридил]-2, 5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат.

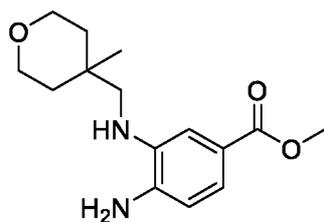
### Промежуточное соединение I-198



**Метил-(S)-4-нитро-3-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензоат:** К раствору метил 3-фтор-4-нитробензоата (400 мг, 2,01 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,40 мл, 8,03 ммоль) и [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин (214 мг, 2,11 ммоль). Полученный раствор нагревали до 120 °С в течение 12 ч. После завершения реакции растворитель удаляли, полученный остаток концентрировали и переносили без дополнительной очистки. ES/MS: 281,2 (M+H<sup>+</sup>)

**Метил-(S)-4-амино-3-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензоат (I-198):** Метил-(S)-4-нитро-3-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензоат (563 мг, 2,01 ммоль) растворяли в EtOAc (5 мл) и палладию на угле (214 мг, 0,201 ммоль, 10 мас.%), затем добавляли к смеси при комнатной температуре. Через 3 часа смесь фильтровали  
5 через целит промывали EtOAc и концентрировали под вакуумом. Продукт **I-198** использовали без дополнительной очистки. ES/MS: 251,2 (M+H<sup>+</sup>)

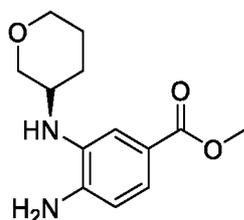
#### Промежуточное соединение I-199



**I-199**

**Метил-4-амино-3-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензоат (I-199):** Метил-4-амино-3-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензоат получали по методике. Промежуточное соединение **I-198**  
10 замещая (4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин. для [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамина. ES/MS: 279,2 (M+H<sup>+</sup>).

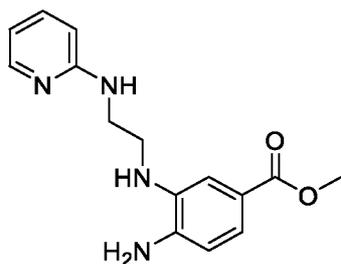
#### Промежуточное соединение I-200



**I-200**

**Метил-(S)-4-амино-3-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)бензоат (I-200):** Метил-(S)-4-амино-3-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)бензоат получали по методике. Промежуточное соединение **I-198** заменяли [S]-тетрагидро-2H-пиран-3-амин на [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин. ES/MS: 251,2 (M+H<sup>+</sup>).

### Промежуточное соединение I-201

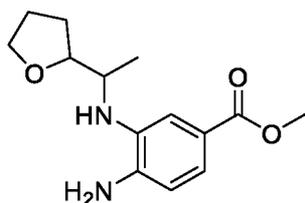


**I-201**

### Метил 4-амино-3-((2-(пиридин-2-иламино)этил)амино)бензоат (I-201):

Метил-4-амино-3-((2-(пиридин-2-иламино)этил)амино)бензоат получали по методике  
5 промежуточного соединения **I-198**, заменяя N1-(пиридин-2-ил)этан-1,2-диамин на [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин. ES/MS: 287,2 (M+H+).

### Промежуточное соединение I-202

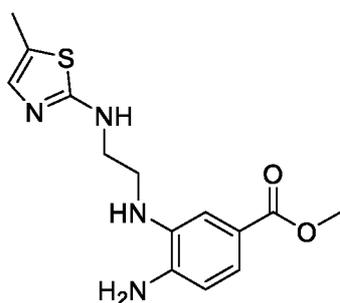


**I-202**

### Метил 4-амино-3-((1-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)амино)бензоат (I-

10 **202):** Метил 4-амино-3-((1-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)амино)бензоат получали по методике промежуточного соединения **I-198**, заменяя 1-(тетрагидрофуран-2-ил)этан-1-амин на [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин. ES/MS: 267,2 (M+H+).

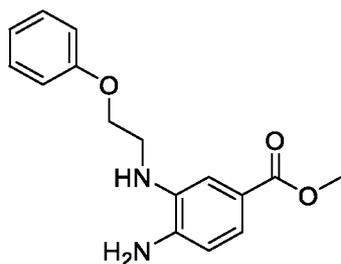
### Промежуточное соединение I-203



**I-203**

15 **Метил-4-амино-3-((2-((5-метилтиазол-2-ил)амино)этил)амино)бензоат (I-203):** Метил 4-амино-3-((2-((5-метилтиазол-2-ил)амино)этил)амино)бензоат получали по методике Промежуточное соединение **I-198**, заменяя 2-(5-метилтиазол-2-ил)этан-1-амин для [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамина. ES/MS: 307,2 (M+H+).

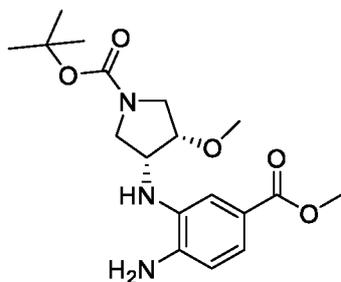
### Промежуточное соединение I-204



**I-204**

**Метил 4-амино-3-((2-феноксипропил)амино)бензоат (I-204):** Метил-4-амино-3-((2-феноксипропил)амино)бензоат получали по методике промежуточного соединения **I-198**, заменяя [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин 2-феноксипропан-1-амином. ES/MS: 287,2 (M+H+).

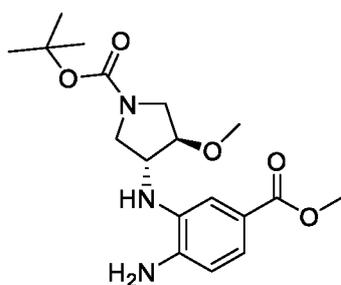
### Промежуточное соединение I-205



**I-205**

**трет-бутил-(3R,4S)-3-((2-амино-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (I-205):** трет-бутил-(3R,4S)-3-((2-амино-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат получали по методике промежуточного соединения **I-198**, заменяя [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин трет-бутил-(3R,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилатом. ES/MS: 366,2 (M+H+).

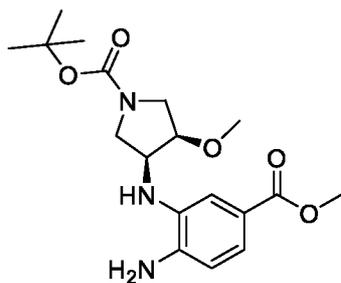
### 15 Промежуточное соединение I-206



**I-206**

**Трет-бутил (3R,4R)-3-((2-амино-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (I-206):** трет-бутил (3R,4R)-3 -((2-амино-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат получали по методике Промежуточное соединение **I-198**, заменяя [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин трет-бутил-(3R,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилатом. ES/MS: 366,2 (M+H<sup>+</sup>).

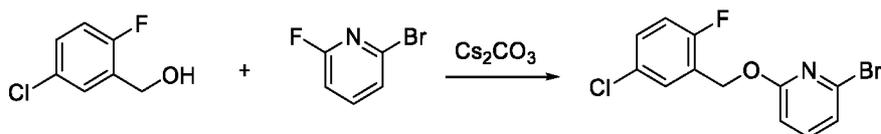
#### Промежуточное соединение I-207



**I-207**

**Трет-бутил (3S,4R)-3-((2-амино-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (I-207):** трет-бутил (3S,4R)-3 -((2-амино-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат получали по методике промежуточного соединения **I-198**, заменяя [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин трет-бутил-(3S,4R)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилатом. ES/MS: 366,2 (M+H<sup>+</sup>).

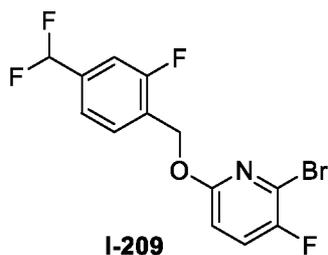
#### 15 Промежуточное соединение I-208



**I-208**

**2-бром-6-[(5-хлор-2-фторфенил)метокси]пиридин (I-208):** К раствору 2-бром-6-фторпиридина (137 мг, 0,778 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли карбонат цезия (507 мг, 1,56 ммоль) и (5-хлор-2-фторфенил)метанол (125 мг, 0,778 ммоль). Полученный раствор нагревали до 100 °С в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии. (25-100% EtOAc/гексаны) ES/МС: 317,2 (M+H<sup>+</sup>)

### Промежуточное соединение I-209

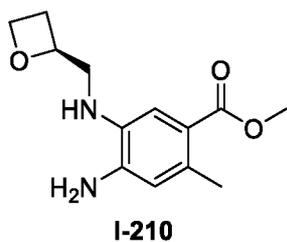


#### 2-бром-6-((4-(дифторметил)-2-фторбензил)окси)-3-фторпиридин (I-209):

2-бром-6-((4-(дифторметил)-2-фторбензил)окси)-3-фторпиридин получали по методике

- 5 Промежуточное соединение **I-208**, заменяя 2-бром-6-фторпиридин 2-бром-3,6-дифторпиридином. и (4-(дифторметил)-2-фторфенил)метанол для (5-хлор-2-фторфенил)метанола.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  7,72 – 7,65 (м, 1H), 7,59 (дд,  $J = 8,8, 7,4$  Гц, 1H), 7,45 – 7,35 (м, 2H), 6,96 (с, 0H), 6,87 (дд,  $J = 8,8, 2,9$  Гц, 1H), 6,82 (с, 0H), 6,68 (с, 0H), 5,43 (т,  $J = 1,0$  Гц, 2H).

### 10 Промежуточное соединение I-210



#### Метил (S)-4-амино-2-метил-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (I-

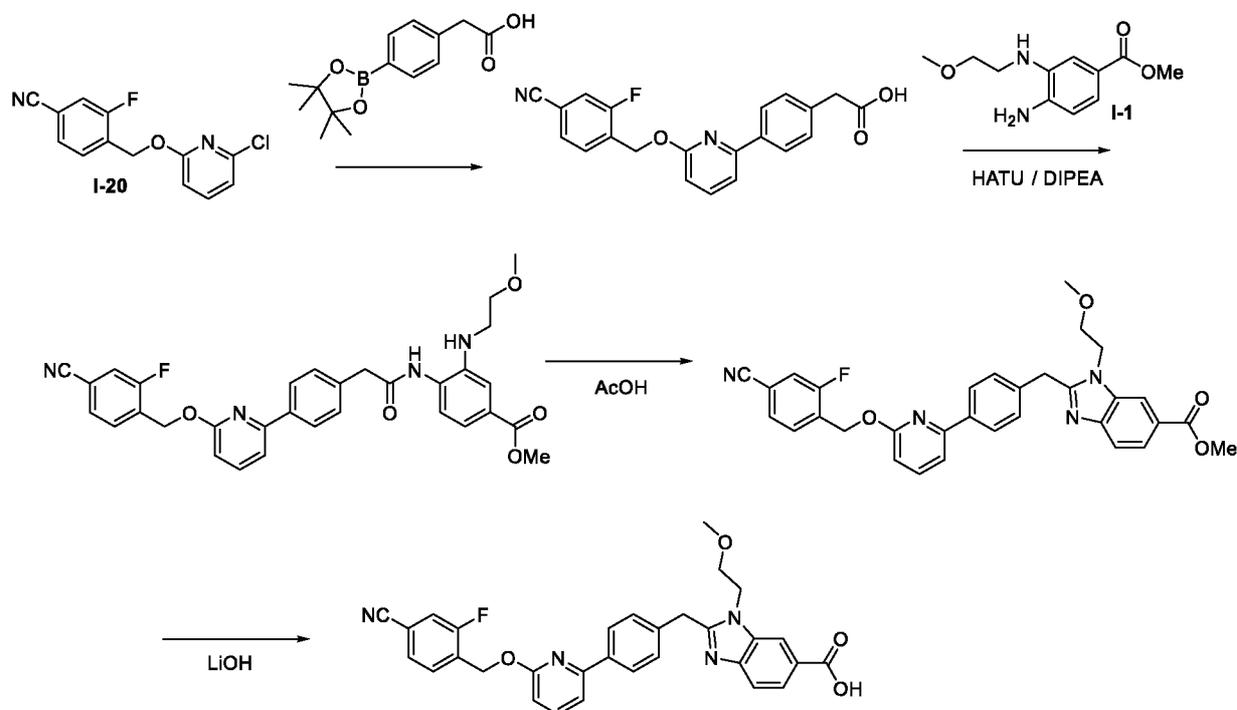
210): Метил-(S)-4-амино-2-метил-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат получали по методике Промежуточное соединение **I-198** заменяли [(2S)-(2S)-тетрагидрофуран-2-

- 15 ил]метанамин и метил 5-фтор-2-метил-4-нитробензоат для метил 3-фтор-4-нитробензоата. ES/MS: 281,2 (M+H+).

## В. ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

### Пример 1. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

#### Способ 1



5

#### **2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)фенил)уксусная**

**кислота:** К раствору 4-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (**I-20**)

(100 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли XPhos Pd G2 (30 мг, 0,04 ммоль),

карбонат натрия (24 мг, 0,38 ммоль) и 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

10 ил)фенил)уксусная кислота (100 мг, 0,38 ммоль). Полученный раствор дегазировали

путем барботирования аргона в течение 5 минут, герметизировали и нагревали в течение

2 часов при 100 °С. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (5

мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические экстракты

промывали рассолом (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и очищали хроматографией на

15 силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны): ES/MS: 363. 18 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Метил 4-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-**

**ил)фенил)ацетиамидо)-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат:** К раствору 2-(4-(6-((4-циано-

2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)фенил)уксусной кислоты (100 мг, 0,28 ммоль) в DMF

(1 мл) добавляли метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (промежуточное

20 соединение **I-1**, 74 мг, 0,33 ммоль), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-

тетраметилурония гексафторфосфат (120 мг, 0,32 ммоль) и DIPEA (0,19 мл, 1,1 ммоль).

Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего содержимое реакции выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением  
5 желаемого продукта: ES/MS: 569. 56 (M+H<sup>+</sup>).

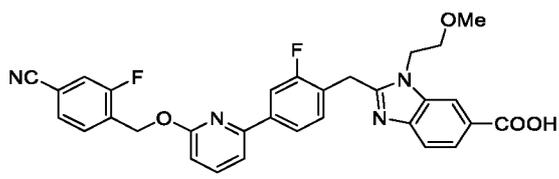
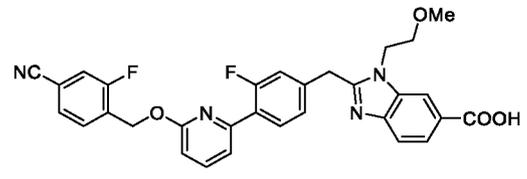
**Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** Метил 4-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)фенил)ацетамидо)-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (50 мг, 0, 088 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (1 мл) и нагревали до 60°C в течение 3  
10 часов. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны): ES/MS: 551. 37 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 1):** Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-  
15 бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (40 мг, 0, 073 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1 мл), после чего добавляли LiOH (3, 5 мг, 0, 145 ммоль) в виде раствора в воде (0, 25 мл и полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 ч. Смесь доводили до pH 2 с помощью 1,0 M раствора лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над  
20 MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0, 1% TFA) с получением продукта (пример 1) в качестве трифторацетатной соли: ES/MS: 537. 58 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8. 55 (дд, J = 1. 5, 0. 7 Гц, 1H), 8. 22 (дд, J = 8. 6, 1. 4 Гц, 1H), 8. 15–7. 96 (м, 2H), 7. 87–7. 66 (м, 3H), 7. 63–7. 39 (м, 6H), 6. 85 (д, J = 8. 2 Гц, 1H), 5. 62 (с, 2H), 4. 82–4. 64 (м, 4H), 3. 77 (дд, J = 5. 4, 4. 4 Гц, 2H), 3. 33–3. 28 (м, 3H).

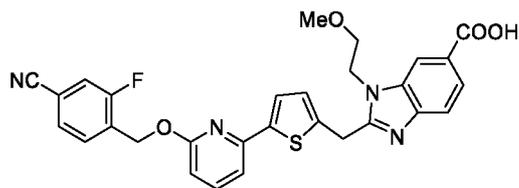
**Примеры 2-19, 200-201, 203-207, 209-210, 218-225, 231, 242, 263-264, 269-273, 276-277, 279, 281, 283-285, 287-288, 293-297, 299-303, 305-308, 310-313, 315-316, 323-327, 331, 343, 351, 353, 355, 359-361, 365-366, 370-371, 375-377, 379-382, 384-386, 390, 392, 402, 404, 407, 452, 454-455, 475, 484, 486, 492, 519-521, 523-525, 527-535, 550-551, 558, 561, 566-567, 583-585 и 606-653. Соединения, полученные способом 1**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 1, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
--------	-----------------------------------

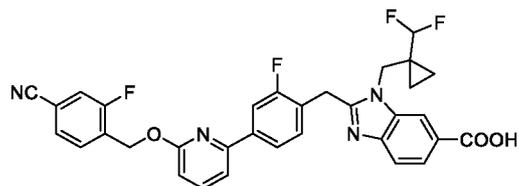
<p>2</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 555. 5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8. 20 (д, J = 1. 5 Гц, 1H), 7. 97 - 7. 68 (м, 8H), 7. 61 (дд, J = 24. 8, 8. 0 Гц, 2H), 7. 41 (т, J = 7. 9 Гц, 1H), 6. 91 (д, J = 8. 2 Гц, 1H), 5. 60 (с, 2H), 4. 82 (т, J = 2. 6 Гц, 1H), 4. 56 (т, J = 5. 1 Гц, 2H), 4. 43 (с, 2H), 3. 70 - 3. 27 (м, 4H).</p>
<p>3</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 555. 4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 59 - 8. 49 (м, 1H), 8. 21 (дд, J = 8. 6, 1. 4 Гц, 1H), 8. 01 (т, J = 8. 2 Гц, 1H), 7. 88 - 7. 74 (м, 2H), 7. 70 (т, J = 7. 5 Гц, 1H), 7. 66 - 7. 43 (м, 3H), 7. 34 - 7. 20 (м, 2H), 6. 97 - 6. 85 (м, 1H), 5. 60 (с, 2H), 4. 81 - 4. 67 (м, 4H), 3. 79 (т, J = 4. 9 Гц, 2H), 3. 31 (дд, J = 3. 3, 1. 6 Гц, 4H).</p>

4



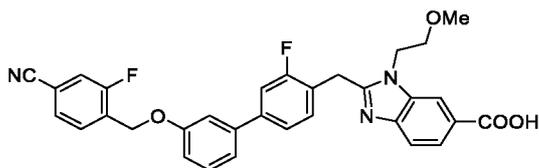
2-((5-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)тиофен-2-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 543. 4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 44 (с, 1H), 8. 14 (дд,  $J = 8. 5, 1. 5$  Гц, 1H), 7. 77 (д,  $J = 8. 5$  Гц, 1H), 7. 68 (к,  $J = 7. 7$  Гц, 2H), 7. 55 (д,  $J = 3. 8$  Гц, 1H), 7. 50 - 7. 29 (м, 3H), 7. 06 (д,  $J = 3. 7$  Гц, 1H), 6. 74 (д,  $J = 8. 2$  Гц, 1H), 5. 52 (с, 2H), 4. 89 (т,  $J = 2. 6$  Гц, 1H), 4. 80 - 4. 61 (м, 1H), 4. 15 (ддд,  $J = 12. 3, 8. 9, 3. 7$  Гц, 1H), 3. 76 - 3. 59 (м, 2H), 3. 56 - 3. 44 (м, 2H), 3. 27 (с, 3H).

5



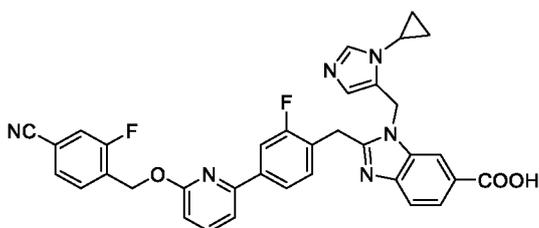
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(дифторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 601. 3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8. 27 (д,  $J = 1. 5$  Гц, 1H), 7. 97 - 7. 78 (м, 5H), 7. 78 - 7. 56 (м, 4H), 7. 44 (т,  $J = 7. 9$  Гц, 1H), 6. 91 (д,  $J = 8. 2$  Гц, 1H), 5. 84 (д,  $J = 55. 4$  Гц, 1H), 5. 61 (д,  $J = 12. 3$  Гц, 2H), 4. 71 (с, 2H), 4. 46 (с, 2H), 0. 86 (дт,  $J = 24. 6, 5. 9$  Гц, 4H).

6



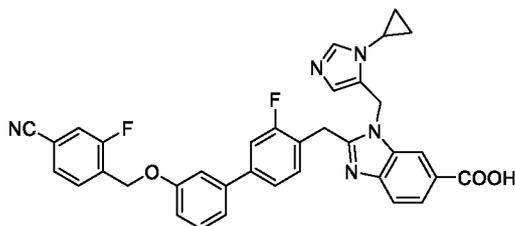
2-((3'-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 554. 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 61 - 8. 49 (м, 1H), 8. 22 (дд,  $J = 8. 6, 1. 4$  Гц, 1H), 7. 77 (т,  $J = 7. 6$  Гц, 2H), 7. 61 (дт,  $J = 9. 0, 1. 6$  Гц, 2H), 7. 56 - 7. 46 (м, 3H), 7. 41 (т,  $J = 8. 2$  Гц, 1H), 7. 28 (дп,  $J = 3, 9, 1. 5$  Гц, 2H), 7. 07 (ддд,  $J = 8. 2, 2. 5, 1. 0$  Гц, 1H), 5. 30 (с, 2H), 4. 78 (д,  $J = 18. 7$  Гц, 4H), 3. 86 - 3. 73 (м, 3H), 3. 35 - 3. 30 (м, 3H).

7



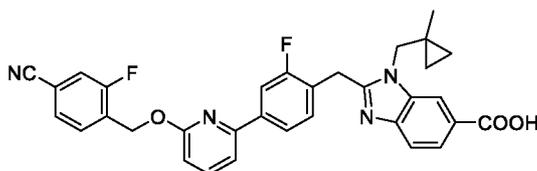
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 617. 3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 95 (д,  $J = 1. 5$  Гц, 1H), 8. 27 (д,  $J = 1. 4$  Гц, 1H), 8. 07 (дд,  $J = 8. 5, 1. 5$  Гц, 1H), 7. 83 - 7. 66 (м, 5H), 7. 64 - 7. 53 (м, 2H), 7. 49 (д,  $J = 7. 5$  Гц, 1H), 7. 39 (т,  $J = 8. 0$  Гц, 1H), 6. 95 - 6. 82 (м, 2H), 5. 92 (д,  $J = 1. 3$  Гц, 2H), 5. 61 (с, 2H), 4. 56 (с, 2H), 3. 70 - 3. 59 (м, 1H), 1. 23 (д,  $J = 5. 7$  Гц, 4H).

8



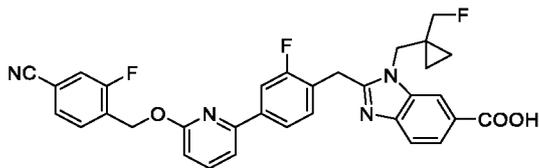
2-((3'-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-((1-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 616. 5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9. 02 - 8. 88 (м, 1H), 8. 26 (д,  $J = 1. 4$  Гц, 1H), 8. 07 (дд,  $J = 8. 5, 1. 5$  Гц, 1H), 7. 77 (т,  $J = 7. 8$  Гц, 2H), 7. 66 - 7. 54 (м, 2H), 7. 47 - 7. 28 (м, 5H), 7. 27 - 7. 13 (м, 2H), 7. 13 - 6. 97 (м, 1H), 6. 86 (д,  $J = 1. 5$  Гц, 1H), 5. 91 (д,  $J = 1. 3$  Гц, 2H), 5. 28 (с, 2H), 4. 55 (с, 2H), 3. 63 (п,  $J = 5. 8$  Гц, 1H), 1. 23 (д,  $J = 4. 3$  Гц, 4H).

9



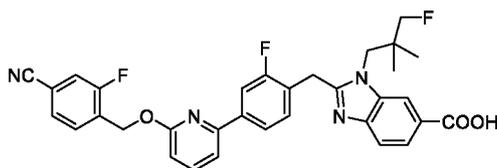
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-метилциклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 565. 3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 63 (д,  $J = 1. 3$  Гц, 1H), 8. 25 (дд,  $J = 8. 6, 1. 4$  Гц, 1H), 7. 98 - 7. 87 (м, 2H), 7. 86 - 7. 77 (м, 2H), 7. 74 (т,  $J = 7. 6$  Гц, 1H), 7. 64 - 7. 51 (м, 4H), 6. 93 (д,  $J = 8. 1$  Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 4. 79 (с, 2H), 4. 62 (с, 2H), 1. 06 (с, 3H), 0. 87 - 0. 84 (м, 2H), 0. 70 - 0. 55 (м, 2H).

10



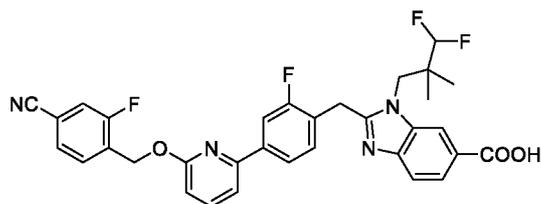
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 583. 4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 58 (д,  $J = 1. 1$  Гц, 1H), 8. 20 (дд,  $J = 8. 6, 1. 4$  Гц, 1H), 7. 96 - 7. 87 (м, 2H), 7. 83 (дд,  $J = 8. 2, 7. 5$  Гц, 1H), 7. 79 - 7. 70 (м, 2H), 7. 65 - 7. 55 (м, 3H), 7. 50 (т,  $J = 7. 9$  Гц, 1H), 6. 96 - 6. 89 (м, 1H), 5. 66 (с, 2H), 4. 75 (с, 2H), 4. 74 (с, 2H), 4. 24 (д,  $J = 48. 7$  Гц, 2H), 1. 07 - 0. 96 (м, 2H), 0. 90 - 0. 87 (м, 2H).

11



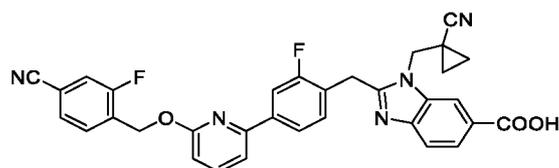
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(3-фтор-2,2-диметилпропил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 585. 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 61 (д,  $J = 1. 1$  Гц, 1H), 8. 21 (дд,  $J = 8. 6, 1. 4$  Гц, 1H), 7. 97 - 7. 86 (м, 2H), 7. 83 (дд,  $J = 8. 2, 7. 5$  Гц, 1H), 7. 79 - 7. 71 (м, 2H), 7. 66 - 7. 50 (м, 4H), 6. 93 (д,  $J = 8. 1$  Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 4. 75 (с, 2H), 4. 63 (с, 2H), 4. 35 (д,  $J = 47. 6$  Гц, 2H), 1. 20 (д,  $J = 1. 9$  Гц, 6H).

12



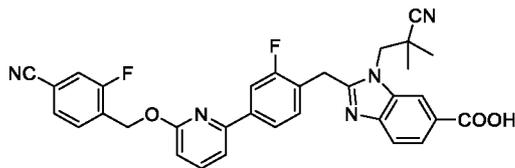
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(3,3-дифтор-2,2-диметилпропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  
 ES/MS 603. 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 55 (д,  $J = 1. 2$  Гц, 1H), 8. 18 (дд,  $J = 8. 6, 1. 4$  Гц, 1H), 7. 95 - 7. 85 (м, 2H), 7. 82 (дд,  $J = 8. 2, 7. 5$  Гц, 1H), 7. 77 - 7. 71 (м, 2H), 7. 64 - 7. 55 (м, 3H), 7. 52 (т,  $J = 7. 9$  Гц, 1H), 6. 92 (дд,  $J = 8. 3, 0. 6$  Гц, 1H), 5. 95 (т,  $J = 55. 8$  Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 4. 71 (д,  $J = 6. 5$  Гц, 4H), 1. 26 (д,  $J = 1. 3$  Гц, 6H).

13



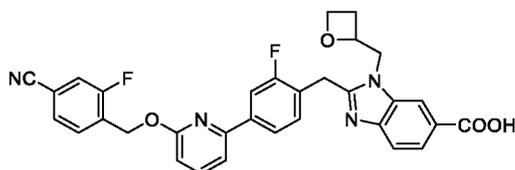
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  
 ES/MS 576. 5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 63 (дд,  $J = 1. 3, 0. 6$  Гц, 1H), 8. 23 (дд,  $J = 8. 6, 1. 4$  Гц, 1H), 7. 97 - 7. 87 (м, 2H), 7. 86 - 7. 78 (м, 2H), 7. 74 (т,  $J = 7. 6$  Гц, 1H), 7. 66 - 7. 50 (м, 4H), 6. 92 (д,  $J = 8. 2$  Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 4. 84 (с, 2H), 1. 59 - 1. 45 (м, 4H).

14



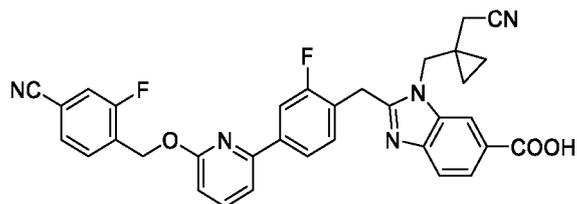
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-циано-2-метилпропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 578. 4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 65 (д,  $J = 1. 4$  Гц, 1H), 8. 18 (дд,  $J = 8. 6, 1. 4$  Гц, 1H), 7. 94 - 7. 85 (м, 2H), 7. 82 (дд,  $J = 8. 2, 7. 5$  Гц, 1H), 7. 74 (т,  $J = 8. 0$  Гц, 2H), 7. 64 - 7. 49 (м, 4H), 5. 65 (с, 2H), 4. 85 (с, 2H), 1. 64 (с, 6H).

15



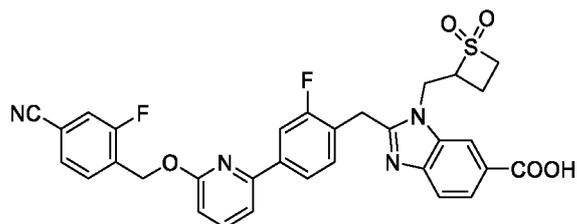
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 567. 4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 60 (т,  $J = 1. 0$  Гц, 1H), 8. 26 - 8. 21 (м, 1H), 7. 96 - 7. 87 (м, 2H), 7. 87 - 7. 70 (м, 3H), 7. 64 - 7. 48 (м, 4H), 6. 96 - 6. 89 (м, 1H), 5. 66 (с, 2H), 5. 24 (кд,  $J = 7. 5, 2. 4$  Гц, 1H), 5. 00 (дд,  $J = 15. 5, 7. 6$  Гц, 1H), 4. 87 - 4. 77 (м, 3H), 4. 70 (ддд,  $J = 8. 5, 7. 4, 5. 9$  Гц, 1H), 4. 55 (дт,  $J = 9. 2, 6. 0$  Гц, 1H), 2. 92 - 2. 79 (м, 1H), 2. 58 (ддт,  $J = 11. 7, 9. 1, 7. 1$  Гц, 1H).

16



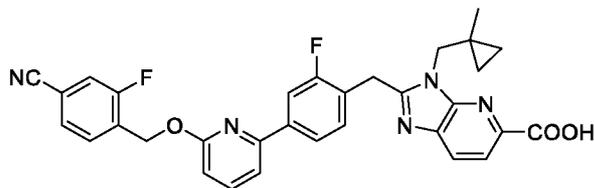
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 590. 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 65 (д,  $J = 1. 3$  Гц, 1H), 8. 23 (дд,  $J = 8. 6, 1. 4$  Гц, 1H), 7. 96 - 7. 87 (м, 2H), 7. 87 - 7. 77 (м, 2H), 7. 74 (т,  $J = 7. 6$  Гц, 1H), 7. 65 - 7. 53 (м, 4H), 6. 92 (д,  $J = 8. 2$  Гц, 1H), 5. 65 (с, 2H), 4. 81 (с, 2H), 4. 78 (с, 2H), 2. 64 (с, 2H), 1. 07 - 0. 99 (м, 2H), 0. 97 - 0. 89 (м, 2H).

17



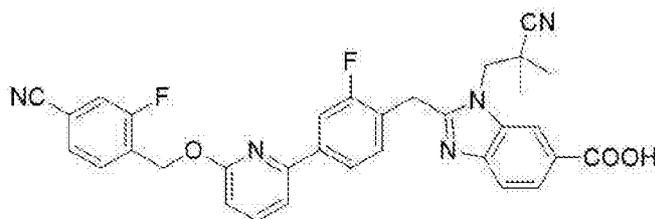
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 615. 4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 67 (с, 1H), 8. 25 (д,  $J = 8. 6$  Гц, 1H), 8. 04 - 7. 67 (м, 5H), 7. 67 - 7. 48 (м, 4H), 6. 93 (д,  $J = 8. 2$  Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 5. 24 (дд,  $J = 15. 3, 9. 5$  Гц, 1H), 5. 13 - 4. 96 (м, 2H), 4. 94 (с, 2H), 4. 17 (дк,  $J = 36. 3, 11. 9$  Гц, 2H), 2. 56 (к,  $J = 10. 4$  Гц, 1H), 2. 08 (к,  $J = 10. 2$  Гц, 1H).

18



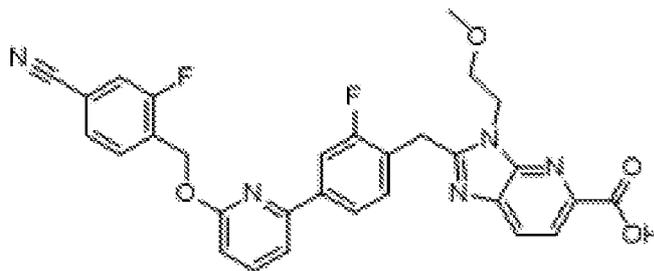
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-3-((1-метилциклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS m/z 566. 5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 22 (д, J = 8. 3 Гц, 1H), 8. 13 (д, J = 8. 3 Гц, 1H), 7. 90 - 7. 78 (м, 3H), 7. 74 (т, J = 7. 5 Гц, 1H), 7. 65 - 7. 52 (м, 3H), 7. 45 (т, J = 8. 0 Гц, 1H), 6. 90 (д, J = 8. 1 Гц, 1H), 5. 65 (с, 2H), 4. 65 (с, 2H), 4. 54 (с, 2H), 1. 08 (с, 3H), 0. 99 - 0. 86 (м, 2H), 0. 55 - 0. 38 (м, 2H).

19



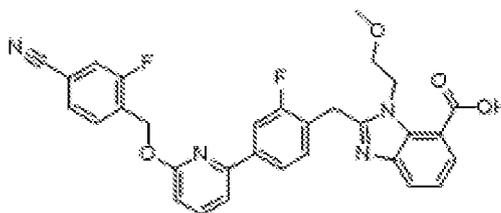
1-(3-циано-2,2-диметилпропил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 592. 4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8. 59 (т, J = 1. 0 Гц, 1H), 8. 20 (дд, J = 8. 6, 1. 4 Гц, 1H), 7. 98-7. 79 (м, 3H), 7. 79-7. 70 (м, 2H), 7. 67-7. 50 (м, 4H), 6. 92 (дд, J = 8. 2, 0. 6 Гц, 1H), 5. 65 (с, 2H), 4. 75 (с, 2H), 4. 65 (с, 2H), 2. 79 (с, 2H), 1. 34 (с, 6H).

200



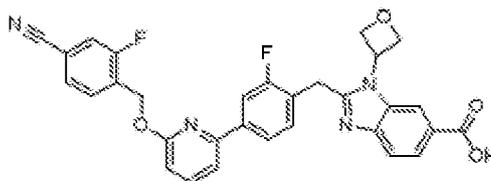
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-3-(2-метоксиэтил)-3Н-имидазо[4,5-*b*] пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS 556.5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,22 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,88 – 7,83 (м, 2H), 7,80 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,74 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,61 (дд,  $J = 9,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,56 (т,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,41 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,89 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,73 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,82 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).

201



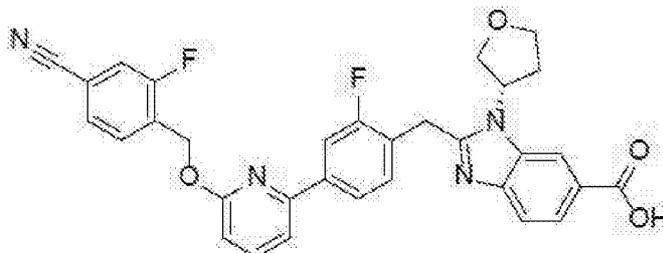
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[д]имидазол-7-карбоновая кислота: ES/MS 555,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,09 (дд,  $J = 7,7, 1,2$  Гц, 1H), 7,97 – 7,87 (м, 3H), 7,83 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,74 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,60 (ддт,  $J = 12,3, 7,9, 2,9$  Гц, 4H), 7,50 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,10 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,75 (т,  $J = 4,8$  Гц, 2H), 3,26 (с, 3H).

203



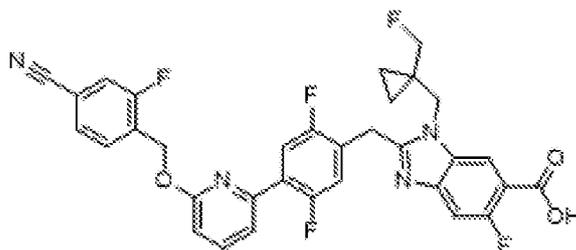
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 553,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  9,09 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91 – 7,77 (м, 4H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,52 (м, 3H), 7,38 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,05 – 5,94 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,29 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 5,22 (дд, J = 8,1, 5,1 Гц, 2H), 4,61 (с, 2H).

204



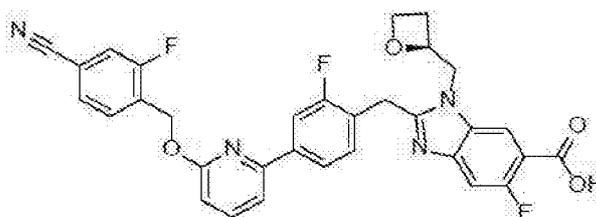
(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[г]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 567,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,84 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 8,01 – 7,87 (м, 2H), 7,82 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,73 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64–7,49 (м, 4H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,53 – 4,45 (м, 1H), 4,38 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 4,06 (дд, J = 11,1, 7,5 Гц, 1H), 3,81 (тд, J = 9,7, 6,7 Гц, 1H), 2,56 (к, J = 12,0, 10,2 Гц, 1H), 2,29 (д, J = 13,8 Гц, 1H).  $^1\text{H}$  затемнен растворителем

205

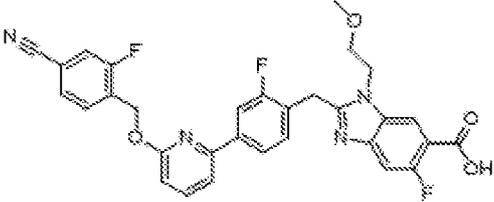
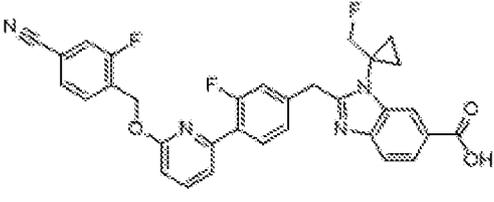


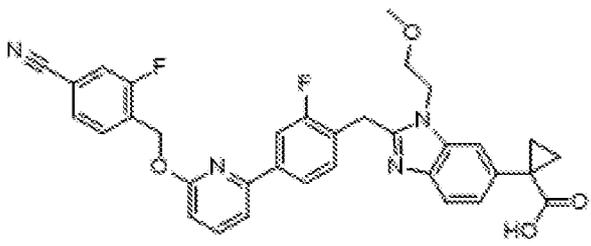
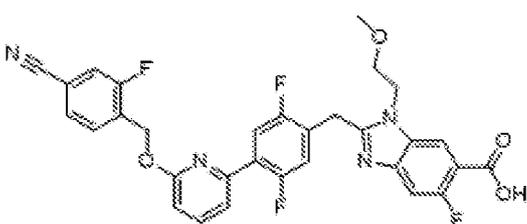
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-5-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 619,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,33 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,87 – 7,70 (м, 3H), 7,65 – 7,53 (м, 3H), 7,42 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,58 (д, J = 11,9 Гц, 4H), 4,24 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 0,94 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 0,85 (д, J = 5,3 Гц, 2H).

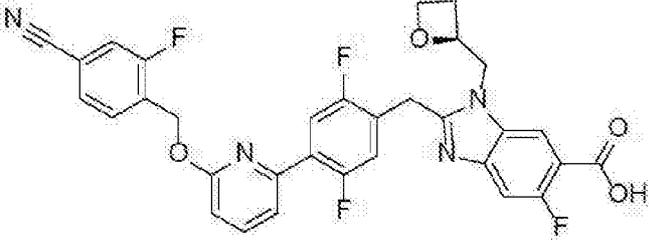
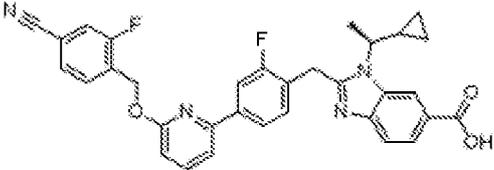
206



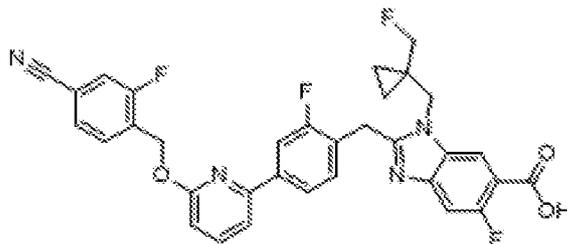
(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-5-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 585,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,16 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,85 – 7,77 (м, 3H), 7,74 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,38 – 7,33 (м, 2H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,14 (тт, J = 7,3, 3,6 Гц, 1H), 4,73 – 4,58 (м, 2H), 4,56 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,54 – 4,40 (м, 3H), 2,83 – 2,69 (м, 1H), 2,47 (ддд, J = 16,2, 10,4, 7,3 Гц, 1H).

207	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-5-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота:  ES/MS 573,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (с, 1H), 7,90 (т, J = 10,5 Гц, 2H), 7,82 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,55 (м, 3H), 7,51 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,74 (д, J = 19,4 Гц, 4H), 3,79 (т, J = 4,8 Гц, 2H). 3H затемнен растворителем</p>
209	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота:  ES/MS 569,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,54 – 8,48 (м, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,04 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 8,3, 7,5 Гц, 1H), 7,79–7,70 (м, 2H), 7,59 (тд, J = 9,8, 1,5 Гц, 2H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,36–7,26 (м, 2H), 6,92 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,77 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 4,61 (д, J = 48,3 Гц, 1H), 1,72 (с, 2H), 1,64 (с, 2H). 1H затемнен растворителем.</p>

210	 <p>1-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота: ES/MS 595,6; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,97 (т, J = 1,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 11,7, 1,7 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,73 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 7,63 – 7,48 (м, 4H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,79 (к, J = 3,8, 3,0 Гц, 4H), 3,85–3,78 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,73 (к, J = 4,0 Гц, 2H), 1,37 (к, J = 4,1 Гц, 2H).</p>
218	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-5-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 591,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,33 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,87 – 7,69 (м, 3H), 7,65 – 7,53 (м, 3H), 7,45 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,68 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,78 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).</p>

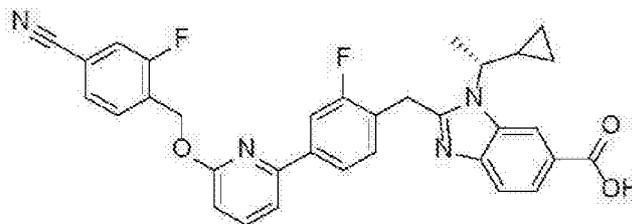
219	 <p>(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-5-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 603,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,24 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,86 – 7,70 (м, 3H), 7,65 – 7,52 (м, 4H), 7,38 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,96 – 6,90 (м, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,25 – 5,13 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,70–4,60 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,50–4,41 (м, 1H), 2,87–2,74 (м, 1H), 2,57–2,42 (м, 1H).</p>
220	 <p>(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-циклопропилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 565,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,27 – 8,20 (м, 1H), 7,97 – 7,86 (м, 2H), 7,82 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65–7,45 (м, 4H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,35–4,16 (м, 1H), 1,78 (д, J = 6,7 Гц, 4H), 0,97 – 0,80 (м, 1H), 0,70 – 0,58 (м, 1H), 0,53 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 0,11 (дд, J = 10,0, 5,2 Гц, 1H).</p>

221



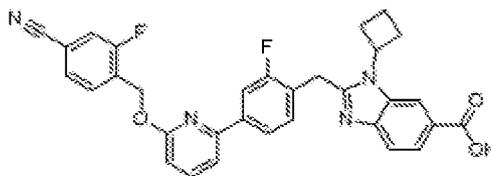
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-5-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 601,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,40 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,91 – 7,84 (м, 2H), 7,81 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,65–7,54 (м, 3H), 7,49–7,44 (м, 2H), 6,94–6,87 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,64 (с, 4H), 4,26 (с, 1H), 4,14 (с, 1H), 0,97 (дт, J = 6,5, 4,9 Гц, 2H), 0,90 – 0,82 (м, 2H).

222



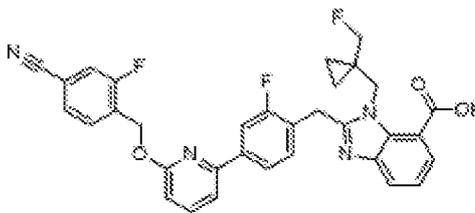
(R)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-циклопропилэтил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 565,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,66 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,97 – 7,86 (м, 2H), 7,82 (дд, J = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,48 (м, 4H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,30 – 4,21 (м, 1H), 1,77 (д, J = 6,9 Гц, 4H), 0,89 (с, 1H), 0,72 – 0,58 (м, 1H), 0,52 (с, 1H), 0,11 (дд, J = 9,8, 5,1 Гц, 1H).

223



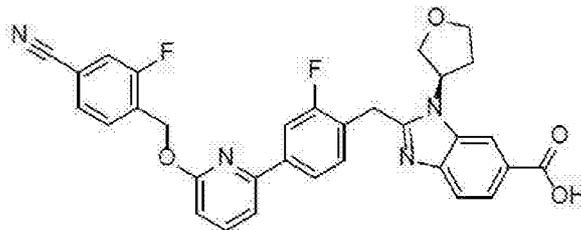
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-циклобутил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 551,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,70 – 8,65 (м, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 2H), 7,85 – 7,77 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 16,0, 8,6 Гц, 3H), 7,46 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,37 (п, J = 8,7 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,04 (дкв, J = 12,4, 9,7 Гц, 2H), 2,78 – 2,60 (м, 2H), 2,28 – 2,03 (м, 2H).

224



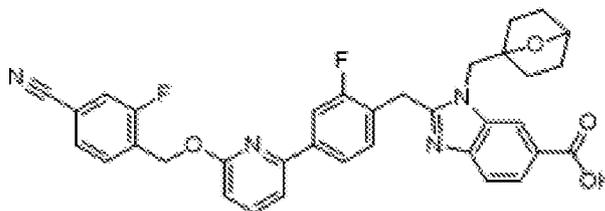
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота: ES/MS 583,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,05 (дд, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 9,1, 4,1, 1,8 Гц, 3H), 7,82 (дд, J = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,52 (м, 4H), 7,48 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,22 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 0,70 (с, 4H).

225

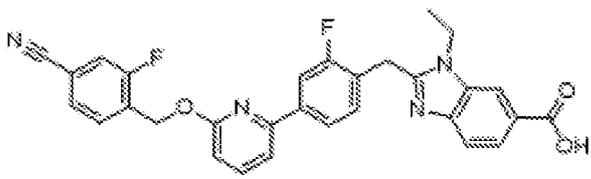
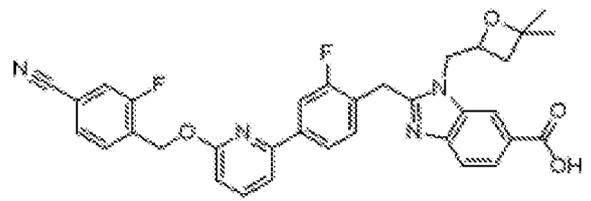


(R)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[г]имидазол-6-карбоновая кислота:  
 ES/MS 567,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,81 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,97–7,86 (м, 2H), 7,86–7,79 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 9,7, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,50 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,65 (с, 3H), 4,78 (д, J = 2,6 Гц, 2H), 4,48 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,40 – 4,32 (м, 1H), 4,04 (дд, J = 11,0, 7,5 Гц, 1H), 3,80 (тд, J = 9,7, 6,9 Гц, 1H), 2,54 (дт, J = 14,3, 7,3 Гц, 1H), 2,35 – 2,20 (м, 1H).

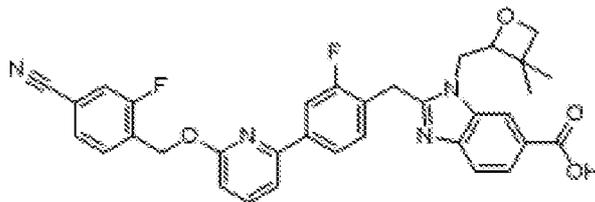
231



1-(7-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-илметил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 607,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,75 (с, 1H), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,87–7,84 (м, 2H), 7,79–7,71 (м, 3H), 7,66 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,51 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 1,73 (тд, J = 9,9, 4,1 Гц, 2H), 1,69 – 1,57 (м, 2H), 1,53 (тд, J = 11,6, 10,4, 4,1 Гц, 2H), 1,42 – 1,27 (м, 2H).

242	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 539,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 11,8, 1,7 Гц, 1H), 7,84 – 7,77 (м, 2H), 7,72 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,51 (м, 4H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,64 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 1,46 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p>
263	 <p>(смесь)</p> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((4,4-диметилноксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 595,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,15 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 9,9, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (тд, J = 7,9, 3,5 Гц, 3H), 7,81 – 7,71 (м, 3H), 7,66 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,87 (дт, J = 7,7, 3,2 Гц, 1H), 4,58 – 4,48 (м, 3H), 4,42 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 2,41 (дд, J = 11,1, 7,7 Гц, 1H), 2,13 (дд, J = 11,1, 7,2 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 1,09 (с, 3H).</p>

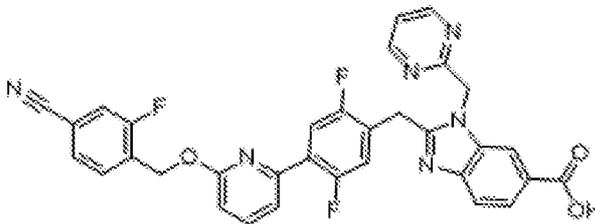
264



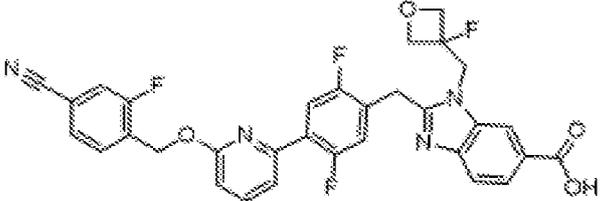
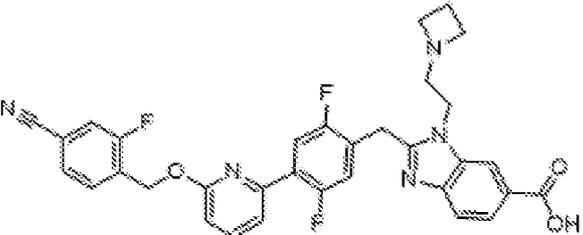
(смесь)

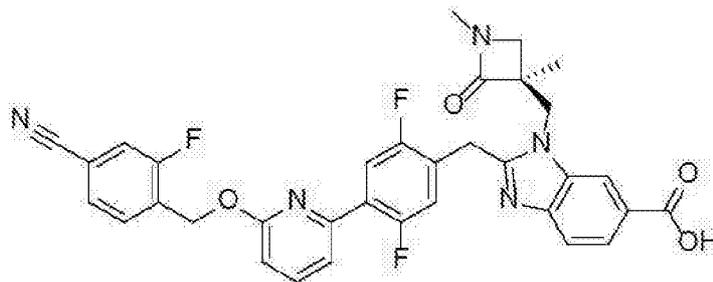
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((3,3-диметилноксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 609,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,31 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J = 10,0, 1,4$  Гц, 1H), 7,91 – 7,84 (м, 3H), 7,82 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,79 – 7,71 (м, 2H), 7,67 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,60 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,45 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,77 (дд,  $J = 15,3, 10,3$  Гц, 1H), 4,64 (д,  $J = 15,0$  Гц, 1H), 4,58 (д,  $J = 16,7$  Гц, 1H), 4,44 (д,  $J = 16,7$  Гц, 1H), 4,39 (дд,  $J = 10,2, 2,0$  Гц, 1H), 4,35 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 4,19 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

269

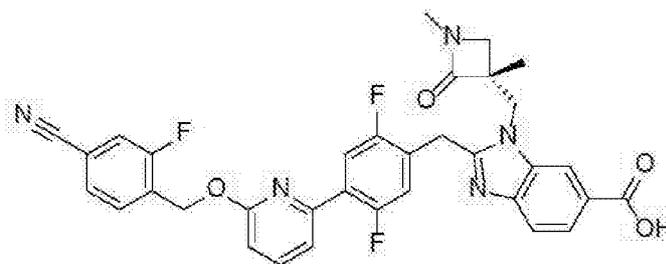


2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(пиримидин-2-илметил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 607,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,62 (д,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 8,40 (дд,  $J = 1,4, 0,7$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,89–7,79 (м, 2H), 7,73 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,68–7,54 (м, 3H), 7,50 (дд,  $J = 7,4, 1,7$  Гц, 1H), 7,35–7,19 (м, 2H), 6,95 (дд,  $J = 8,3, 0,6$  Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,77 (с, 2H).

270	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((3-фтороксетан-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  ES/MS 603,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (с, 1H), 8,11 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,67 (м, 4H), 7,67 – 7,51 (м, 3H), 7,29 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,2, 0,6 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,23 (д, J = 21,9 Гц, 2H), 4,83–4,71 (м, 4H), 4,62 (с, 2H).</p>
271	 <p>1-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  ES/MS 598,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,65 (м, 4H), 7,65 – 7,49 (м, 3H), 7,28 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,70 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,29 (с, 4H), 3,80 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,58 (с, 2H).</p>

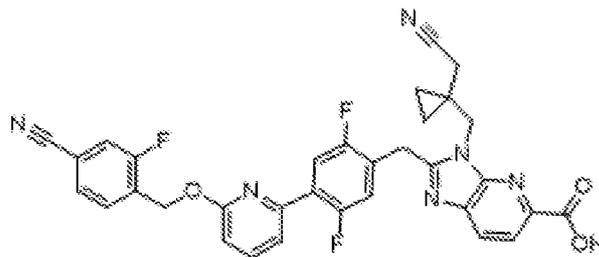


и



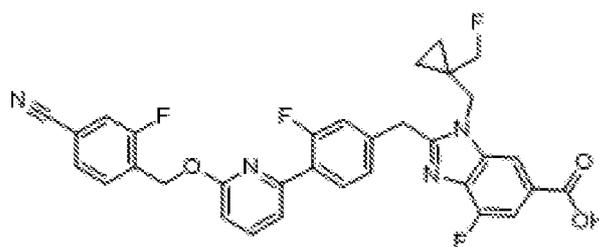
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1,3-диметил-2-оксоазетидин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 626,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,53 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,14 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,94 – 7,77 (м, 2H), 7,73 (дт,  $J = 7,4, 3,3$  Гц, 2H), 7,60–7,53 (м, 3H), 7,33 (дд,  $J = 11,3, 6,0$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,85–4,75 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,42–3,34 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,50 (с, 3H).

273



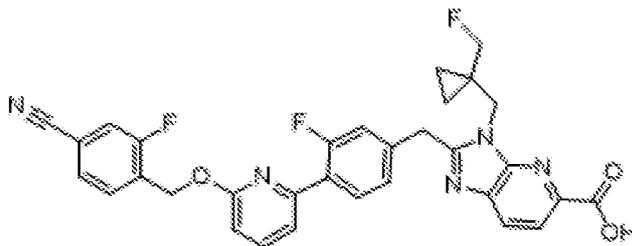
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS 609,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,19 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,90–7,71 (м, 3H), 7,69–7,53 (м, 3H), 7,31 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,93 (дд,  $J = 8,2, 3,5$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 2,69 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 1,13–1,04 (м, 2H), 0,91–0,73 (м, 2H).

276



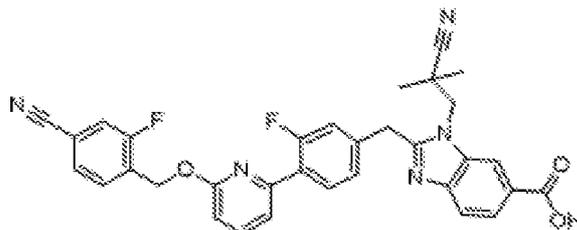
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 601,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,24 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,97 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,87 – 7,68 (м, 3H), 7,58 (ддд,  $J = 11,3, 8,7, 1,5$  Гц, 2H), 7,48 (дд,  $J = 7,4, 1,8$  Гц, 1H), 7,28 – 7,10 (м, 2H), 6,88 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,22 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 0,93–0,81 (м, 2H), 0,80 (д,  $J = 4,7$  Гц, 2H).

277

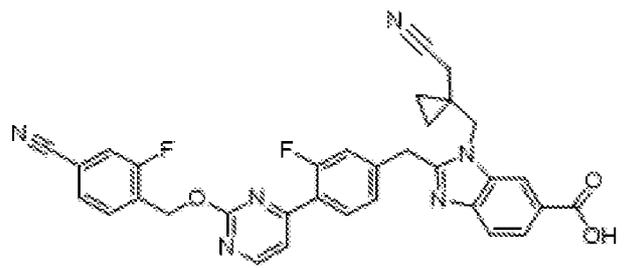
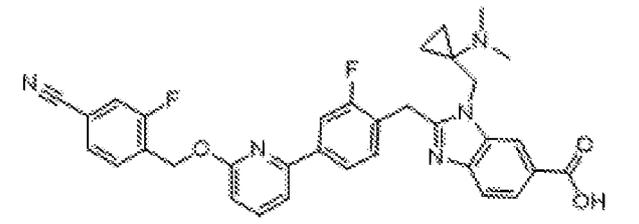


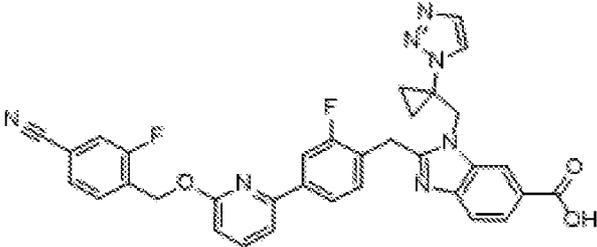
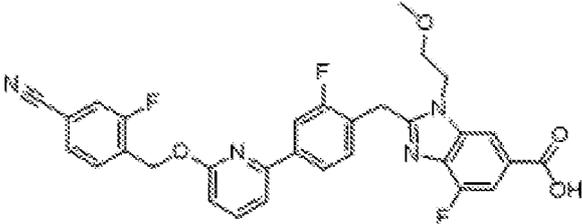
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS 584,3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,26 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,00 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,80 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,58 (тд, J = 9,9, 1,6 Гц, 2H), 7,50 (дт, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,33 – 7,16 (м, 2H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,66 (д, J = 16,6 Гц, 4H), 4,39 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 1,20 (к, J = 5,5 Гц, 2H), 0,76 (д, J = 5,7 Гц, 2H).

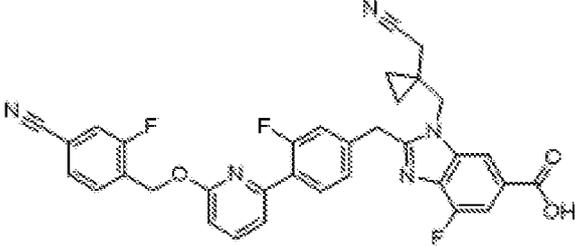
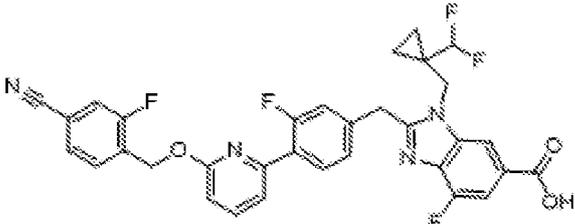
279

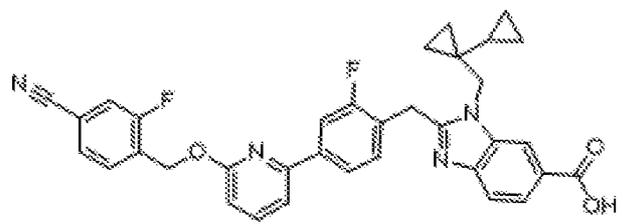
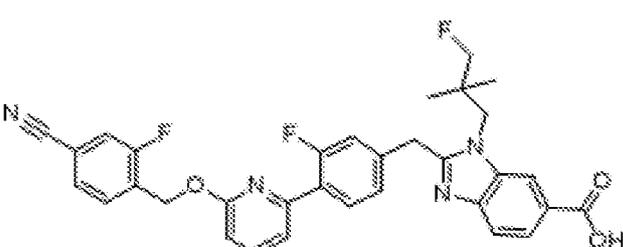


2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(2-циано-2-метилпропил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 578,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,56 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,90 – 7,65 (м, 3H), 7,65 – 7,55 (м, 2H), 7,51 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,37–7,12 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,77 (с, 4H), 1,61 (с, 6H).

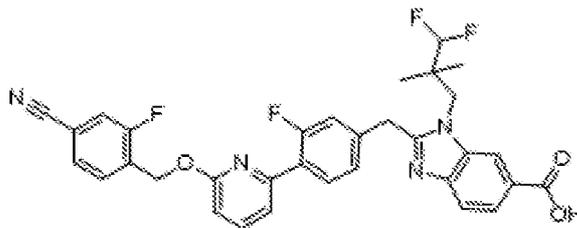
281	 <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 591,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,70 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,29 – 8,16 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 11,0, 8,0 Гц, 2H), 7,68–7,55 (м, 3H), 7,50–7,34 (м, 2H), 5,69 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 2,63 (с, 2H), 0,99 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 0,92 (д, J = 5,0 Гц, 2H).</p>
283	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(диметиламино)циклопропил)метил)-1H-бензо[г]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 594,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,34 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,78 (м, 3H), 7,77 – 7,69 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 9,7, 1,5 Гц, 1H), 7,59 – 7,55 (м, 2H), 7,48 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,19 (с, 6H), 1,23 (с, 2H), 0,75 (д, J = 7,4 Гц, 2H).</p>

284	 <p>1-((1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклопропил)метил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 618,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,10 – 8,01 (м, 2H), 7,79 – 7,65 (м, 6H), 7,59 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,36 (м, 3H), 7,27 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 1,76–1,62 (м, 2H), 1,60 – 1,50 (м, 2H).</p>
285	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 573,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,90 – 7,71 (м, 4H), 7,71 – 7,44 (м, 4H), 7,32 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,53 (д, J = 3,7 Гц, 4H), 3,67 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H).</p>

287	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((1-цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 608,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,25 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,97 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,85 – 7,67 (м, 3H), 7,67 – 7,54 (м, 2H), 7,52 – 7,44 (м, 1H), 7,31 – 7,14 (м, 2H), 6,88 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 2,52 (с, 2H), 0,80 (с, 4H).</p>
288	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((1-дифторметил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 619,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,24 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,98 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 – 7,74 (м, 2H), 7,74 – 7,66 (м, 1H), 7,63 – 7,46 (м, 3H), 7,28 – 7,12 (м, 2H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 – 5,38 (м, 3H), 4,69 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 1,04–0,92 (м, 2H), 0,87–0,80 (м, 2H).</p>

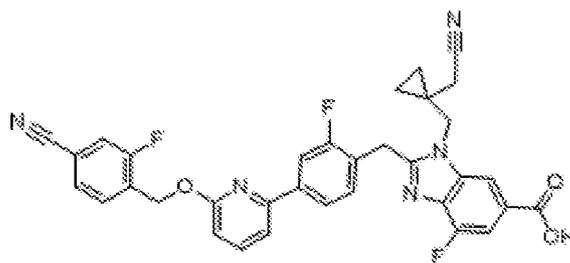
293	 <p>1-([1,1'-би(циклопропан)]-1-илметил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 591,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,40 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,87 – 7,60 (м, 5H), 7,51 – 7,41 (м, 3H), 7,34 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 1,02 – 0,80 (м, 1H), 0,61 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 0,52 – 0,37 (м, 2H), 0,38 – 0,22 (м, 2H), -0,04 (к, J = 5,2 Гц, 2H).</p>
294	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(3-фтор-2,2-диметилпропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 585,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,21 (дт, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 9,3, 7,3 Гц, 1H), 7,90 – 7,67 (м, 3H), 7,64 – 7,47 (м, 3H), 7,30 (дт, J = 10,2, 3,7 Гц, 2H), 6,93 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,74 (д, J = 13,9 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,40 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 1,24 – 1,14 (м, 6H).</p>

295

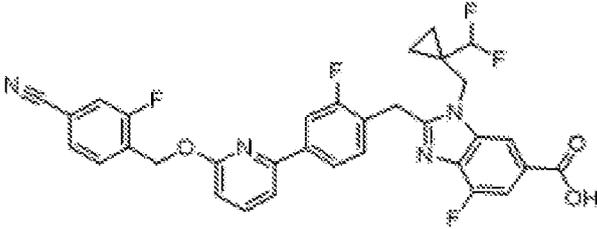
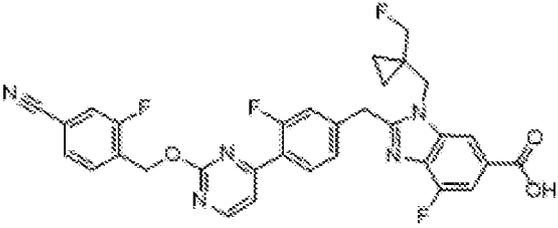


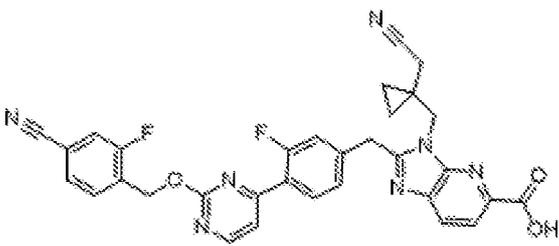
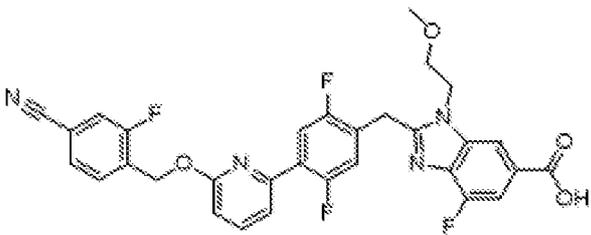
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(3,3-дифтор-2,2-диметилпропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 603,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,03 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,89 – 7,66 (м, 3H), 7,66 – 7,56 (м, 2H), 7,52 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,39 – 7,24 (м, 2H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,96 (т, J = 55,8 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 1,25 (с, 6H).

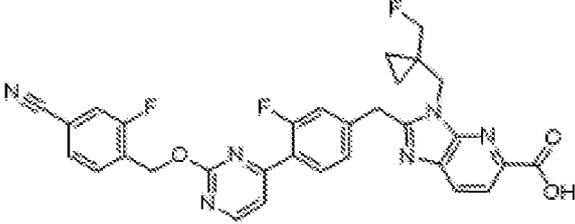
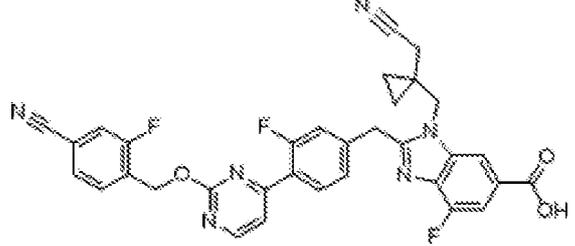
296



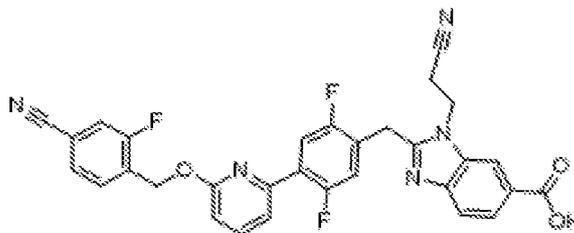
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 608,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,25 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,92 – 7,66 (м, 5H), 7,64 – 7,44 (м, 3H), 7,37 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,56 (д, J = 4,6 Гц, 4H), 2,54 (с, 2H), 0,93–0,74 (м, 4H).

297	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(дифторметил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 619,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,84 – 7,62 (м, 5H), 7,51 – 7,34 (м, 3H), 7,28 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,3, 0,6 Гц, 1H), 5,69 – 5,24 (м, 3H), 4,55 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 0,98 – 0,83 (м, 2H), 0,72 (с, 2H).</p>
299	 <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 602,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,79 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 11,1, 1,2 Гц, 1H), 7,66 – 7,54 (м, 3H), 7,37 – 7,18 (м, 2H), 5,68 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,21 (с, 1H), 4,09 (с, 1H), 0,84 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 0,79 (д, J = 4,7 Гц, 2H).</p>

<p>300</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиримидин-5-карбоновая кислота: ES/MS 592,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,67 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,30 – 8,12 (м, 3H), 7,80 (к, J = 8,0, 7,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,55 (м, 3H), 7,44 – 7,27 (м, 2H), 5,70 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 2,69 (с, 2H), 1,13 – 1,02 (м, 2H), 0,84 – 0,72 (м, 2H).</p>
<p>301</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 591,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,01 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,69 (дт, J = 13,3, 6,2 Гц, 4H), 7,49 (к, J = 10,1, 7,6 Гц, 3H), 7,05 (дд, J = 10,9, 5,9 Гц, 1H), 6,85 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 5,59 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 4,46 (с, 4H), 3,69 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,25 (д, J = 4,4 Гц, 3H).</p>

302	 <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS 585,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,63 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 – 8,06 (м, 3H), 7,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,65 – 7,51 (м, 3H), 7,31 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,27–7,18 (м, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,31 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 1,13 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 0,69 (д, J = 5,8 Гц, 2H).</p>
303	 <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 609,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,31 – 8,21 (м, 1H), 8,14 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,79 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,75–7,66 (м, 1H), 7,66–7,56 (м, 3H), 7,41–7,25 (м, 2H), 5,68 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 2,54 (с, 2H), 0,80 (с, 4H).</p>

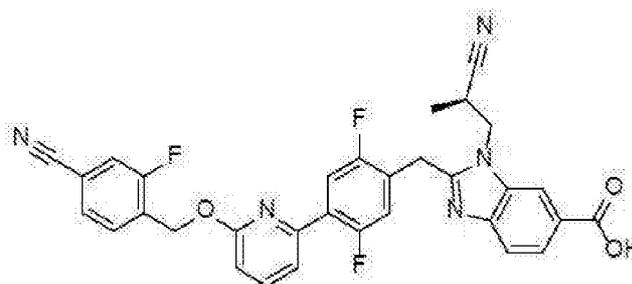
305



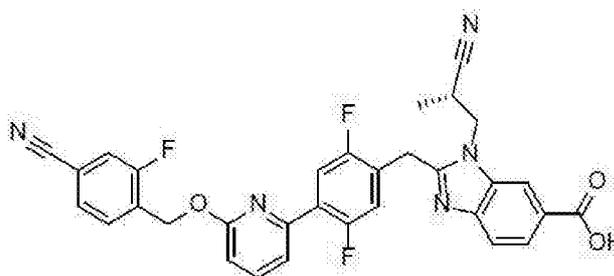
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-цианоэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 568,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,51 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,87 – 7,78 (м, 2H), 7,74 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 7,59 (дд, J = 11,6, 7,6, 1,7 Гц, 3H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,90 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,16 (т, J = 6,5 Гц, 2H).

306

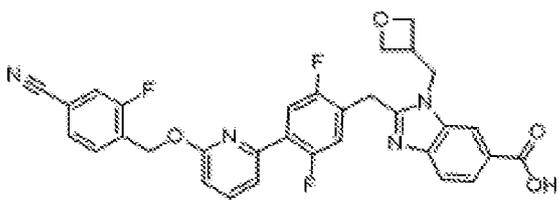
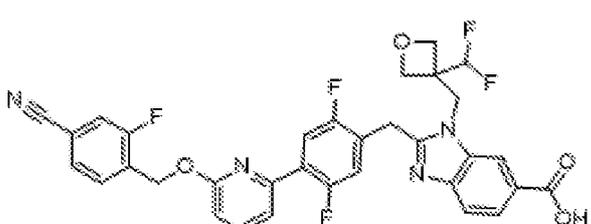
(смесь)

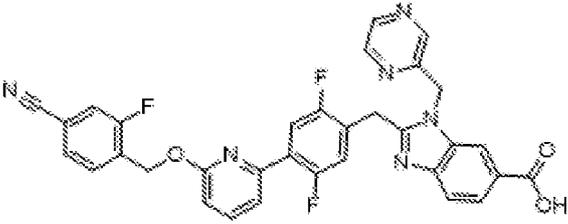
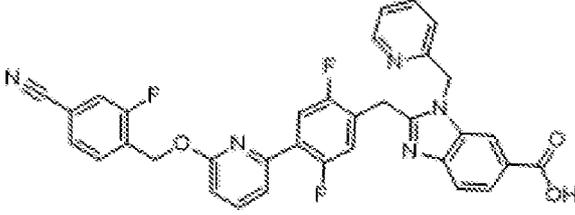


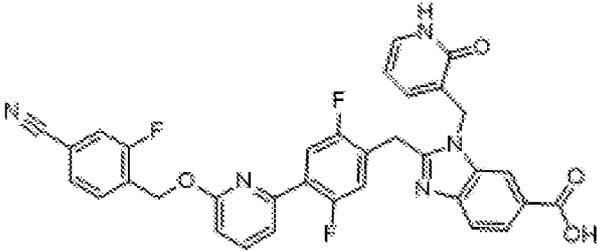
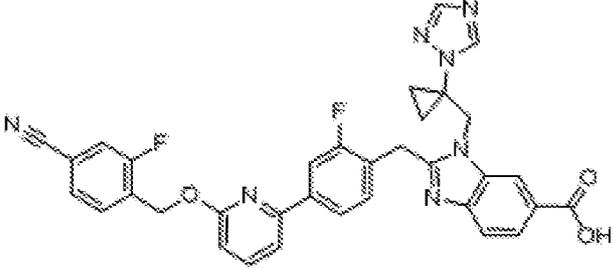
и

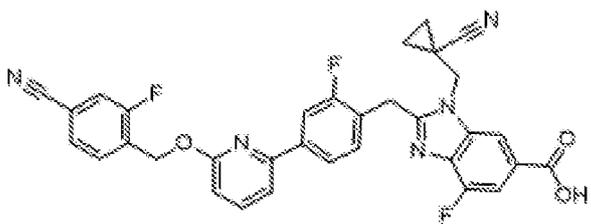
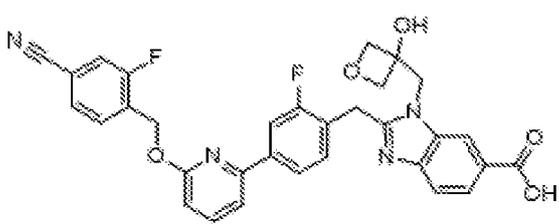


2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-цианоэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 582,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,51 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,13 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,78 (м, 2H), 7,78 – 7,66 (м, 2H), 7,65-7,51 (м, 3H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,81-4,58 (м, 3H), 3,68-3,51 (м, 1H), 1,54 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

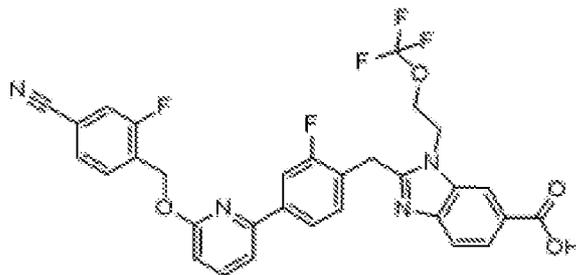
307	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-3-илметил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 585,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91 – 7,77 (м, 2H), 7,77 – 7,64 (м, 2H), 7,69 – 7,55 (м, 3H), 7,36 (дд, J = 11,1, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,94 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 4,81 (дд, J = 7,7, 6,5 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,62 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,69 (м, 1H).</p>
308	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((3-(дифторметил)оксетан-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 635,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,42 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,13 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,90 – 7,69 (м, 4H), 7,67 – 7,50 (м, 3H), 7,31 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 6,47 (т, J = 55,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 4,72 (с, 4H), 4,57 (с, 2H).</p>

310	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(пиразин-2-илметил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 607,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,72 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,43 – 8,36 (м, 2H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,88–7,78 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69–7,55 (м, 3H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 5,63 (с, 2H), 4,74 (с, 2H).</p>
311	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(пиридин-2-илметил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 606,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 – 8,32 (м, 2H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,88 – 7,76 (м, 3H), 7,76 – 7,55 (м, 4H), 7,51 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36 – 7,20 (м, 2H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,79 (с, 2H).</p>

312	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 622,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 – 8,35 (м, 1H), 8,18 (ддд, J = 8,3, 6,8, 1,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,78 (м, 2H), 7,78 – 7,69 (м, 2H), 7,67 – 7,53 (м, 4H), 7,43 – 7,30 (м, 2H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,32 (дт, J = 10,5, 6,7 Гц, 1H), 5,68 – 5,54 (м, 4H), 4,89 (с, 2H).</p>
313	 <p>1-((1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)циклопропил)метил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 618,7; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,46 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,00 – 7,87 (м, 3H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (дт, J = 7,5, 3,3 Гц, 2H), 7,65 – 7,55 (м, 3H), 7,50 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 1,75–1,63 (м, 2H), 1,63–1,53 (м, 2H).</p>

315	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-цианоциклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо [d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 594,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,83 – 7,67 (м, 5H), 7,52 – 7,37 (м, 3H), 7,32 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 1,50–1,36 (м, 2H), 1,36–1,27 (м, 2H).</p>
316	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-4-фтор-1H-бензо [d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 583,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,32 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 – 7,81 (м, 5H), 7,79 – 7,70 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 15,1, 7,9) Гц, 2H), 7,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,51 – 4,39 (м, 3H), 4,29 (д, J = 6,2 Гц, 2H).</p>

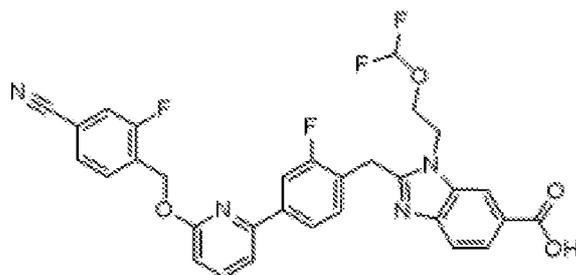
323



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-(трифторметокси)этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:

ES/MS 609,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,95 – 7,80 (м, 5H), 7,80 – 7,69 (м, 2H), 7,64 (дд,  $J = 19,9, 7,9$  Гц, 2H), 7,45 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,80 (д,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 4,45 (д,  $J = 4,2$  Гц, 2H).

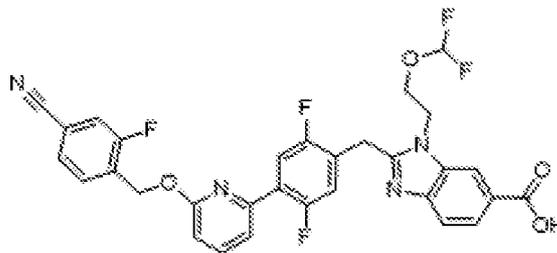
324



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-(дифторметокси)этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота;

ES/MS 591,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,32 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 5H), 7,80 – 7,70 (м, 2H), 7,66 (дд,  $J = 13,8, 8,0$  Гц, 2H), 7,47 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,64 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,76 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,21 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H).

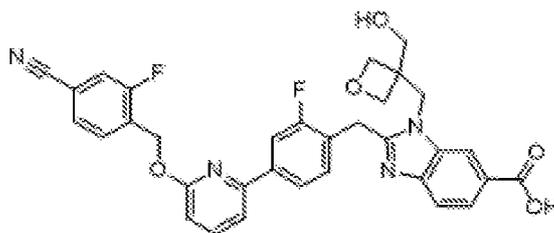
325



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-(дифторметокси)этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:

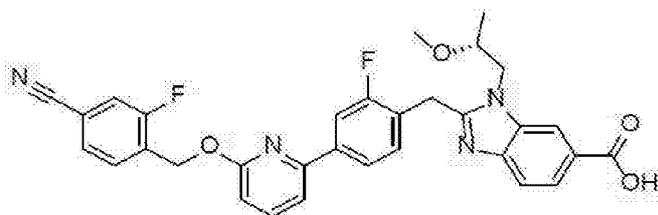
ES/MS 602,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,95 – 7,86 (м, 2H), 7,83 – 7,71 (м, 4H), 7,61 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 11,6, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,65 (т,  $J = 75,3$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,72 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,21 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H).

326



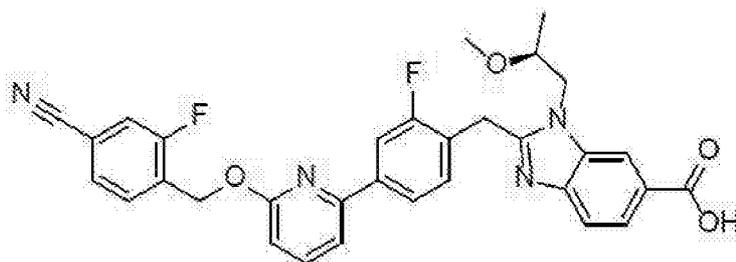
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 597,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,38 (с, 1H), 7,96 – 7,55 (м, 9H), 7,42 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,80 (с, 1H), 4,65-4,36 (м, 6H).

327



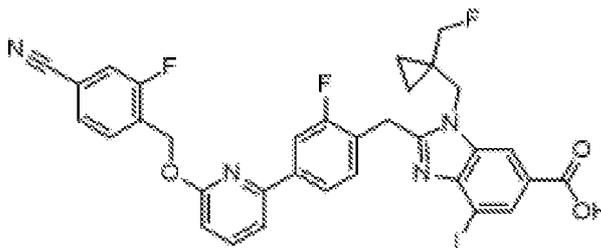
(R)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 569,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,42 (дд,  $J = 1,5, 0,7$  Гц, 1H), 8,10 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,90 – 7,82 (м, 3H), 7,82 – 7,79 (м, 1H), 7,77 (дд,  $J = 8,6, 0,7$  Гц, 1H), 7,73 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,61–7,56 (м, 2H), 7,55–7,51 (м, 1H), 7,48 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,90 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,74 – 4,59 (м, 2H), 4,50 (дд,  $J = 15,2, 3,0$  Гц, 1H), 4,39 (дд,  $J = 15,2, 9,3$  Гц, 1H), 3,74 (ддд,  $J = 9,2, 6,1, 3,0$  Гц, 1H), 3,14 (с, 3H), 1,31 (д,  $J = 6,2$  Гц, 3H).

331



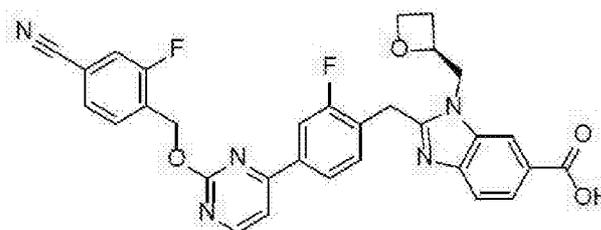
(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 569,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,45 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,13 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,86 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,86 – 7,77 (м, 3H), 7,76 – 7,68 (м, 1H), 7,58 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,54 – 7,45 (м, 2H), 6,90 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,81–4,60 (м, 2H), 4,53 (дд,  $J = 15,2, 2,9$  Гц, 1H), 4,41 (дд,  $J = 15,2, 9,4$  Гц, 1H), 3,75 (дд,  $J = 9,4, 6,2, 3,0$  Гц, 1H), 3,15 (с, 3H), 1,32 (д,  $J = 6,2$  Гц, 3H).

343



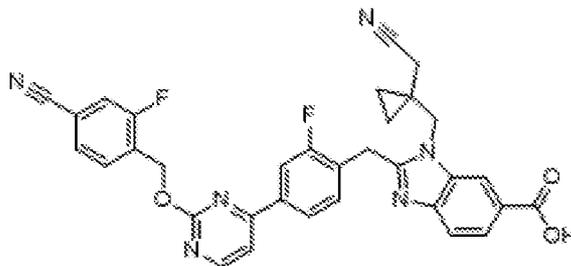
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-4-иодо-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 708;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,26 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,97–7,82 (м, 4H), 7,81–7,70 (м, 2H), 7,67 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,15 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 0,86–0,75 (м, 2H), 0,72–0,64 (м, 2H).

351



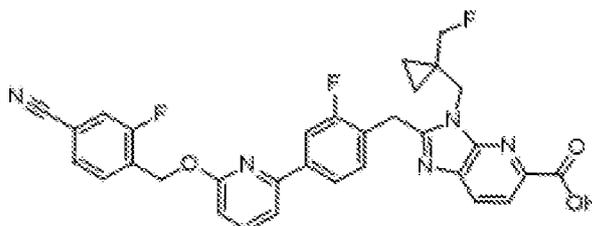
(S)-2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 568,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,09–8,04 (м, 1H), 8,04–8,00 (м, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,87 – 7,73 (м, 4H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,12 – 5,02 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 2H), 4,54 – 4,46 (м, 2H), 4,41 – 4,32 (м, 1H), 2,78 – 2,66 (м, 1H), 2,43 – 2,35 (м, 1H).

353



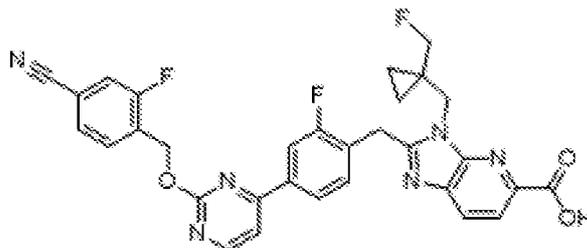
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 591,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,75 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 9,5 Гц, 2H), 7,95 (дд, J = 9,9, 1,4 Гц, 1H), 7,87 – 7,71 (м, 4H), 7,58 (дд, J = 17,1, 8,2 Гц, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,51 (дд, J = 17,1, 8,2 Гц, 2H), с, 2H), 2,68 (с, 2H), 0,80 – 0,66 (м, 4H).

355



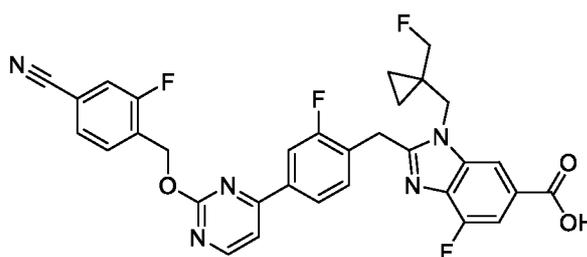
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS 584,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,06 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 11,0, 8,2 Гц, 3H), 7,82 – 7,70 (м, 2H), 7,67 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,50 (с, 4H), 4,32 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 1,12 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 0,69 (д, J = 5,5 Гц, 2H).

359



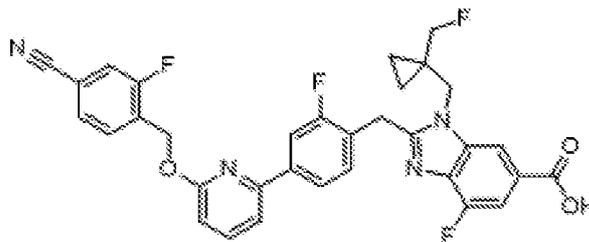
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS 585,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,75 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,05 (дд,  $J = 8,9, 5,2$  Гц, 3H), 8,00 – 7,91 (м, 2H), 7,84 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 7,82–7,73 (м, 2H), 7,58 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,32 (д,  $J = 48,9$  Гц, 2H), 1,16–1,08 (м, 2H), 0,73–0,63 (м, 2H).

360



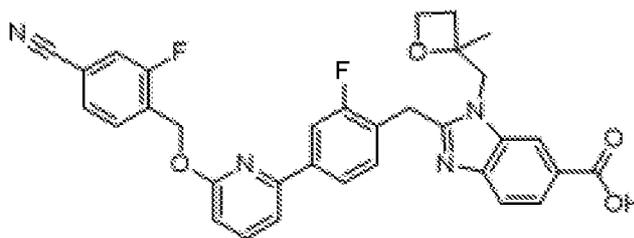
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 602,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,08 – 8,04 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (дд,  $J = 9,9, 1,4$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,82 – 7,71 (м, 2H), 7,60 – 7,45 (м, 2H), 5,63 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,17 (д,  $J = 48,8$  Гц, 2H), 0,88–0,79 (м, 2H), 0,76–0,67 (м, 2H).

361



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 601,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,13 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 – 7,82 (м, 4H), 7,80 – 7,70 (м, 2H), 7,67 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,3, 1,2 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,18 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 0,87–0,79 (м, 2H), 0,72 (к, J = 4,6 Гц, 2H).

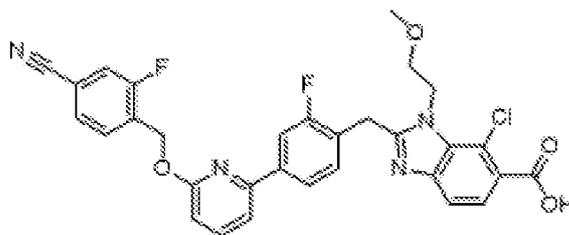
365



(смесь)

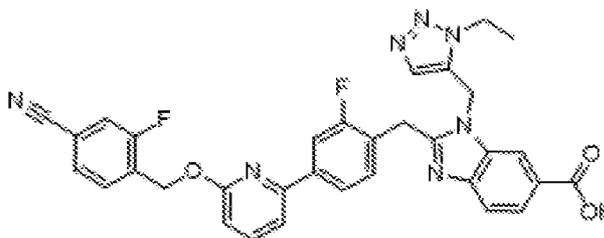
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((2-метилоксетан-2-ил)метил)-1H-бензо [d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 581,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,90–7,83 (м, 3H), 7,81–7,70 (м, 3H), 7,66 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,69 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 4,48 (дт, J = 33,1, 16,3 Гц, 3H), 4,36 – 4,26 (м, 1H), 3,95 (тд, J = 7,8, 5,8 Гц, 1H), 2,42 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,46 (с, 3H).

366

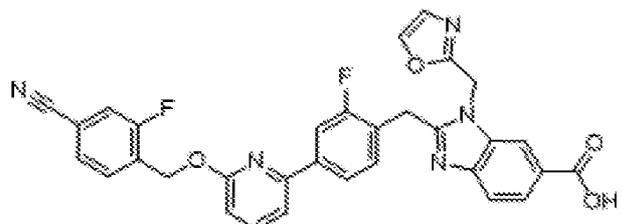
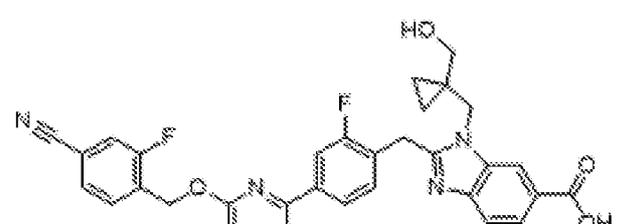


7-хлор-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 589,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,83 (м, 3H), 7,80 – 7,71 (м, 2H), 7,67 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,62 – 7,53 (м, 2H), 7,41 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,80 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,75 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H).

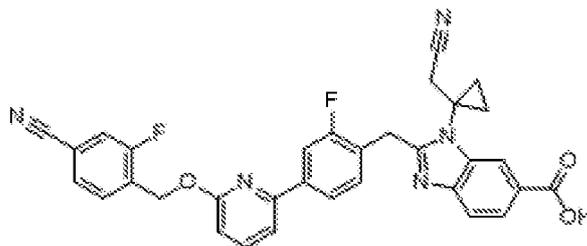
370



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 606,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,19 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,90–7,82 (м, 2H), 7,86–7,71 (м, 4H), 7,75 – 7,61 (м, 2H), 7,44 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,50 – 4,37 (м, 4H), 1,39 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

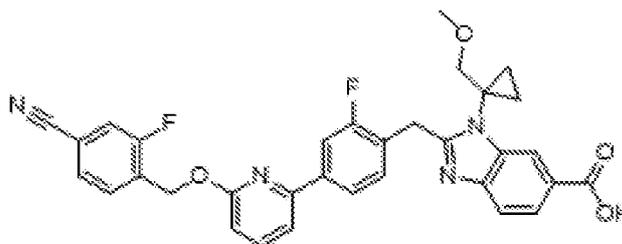
371	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 578,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,80 (м, 4H), 7,80 – 7,70 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 7,9, 2,7 Гц, 2H), 7,40 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,49 (с, 2H).</p>
375	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[г]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 581,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 – 7,83 (м, 4H), 7,83 – 7,70 (м, 3H), 7,67 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 0,61 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 0,54 (д, J = 4,5 Гц, 2H).</p>

376

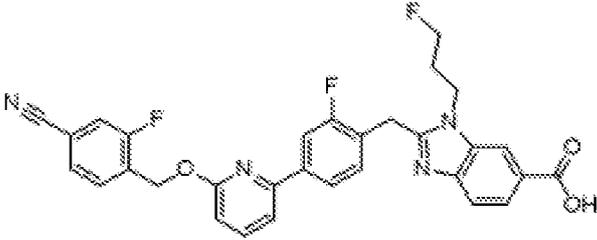
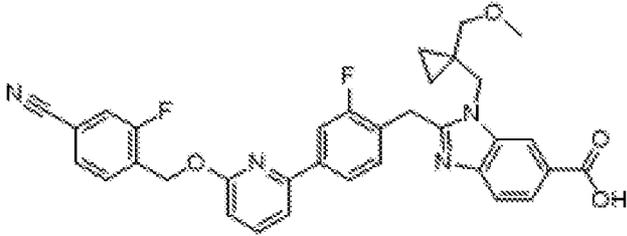


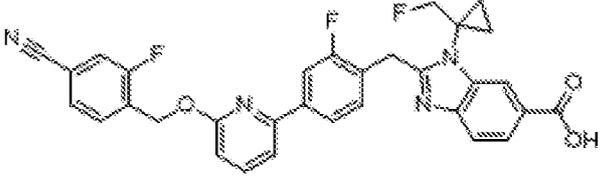
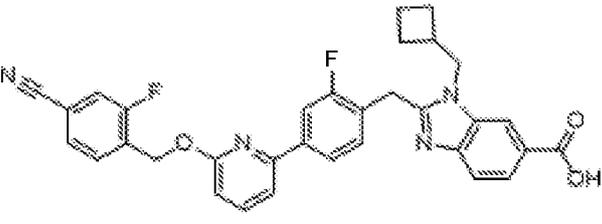
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 576,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,71 (м, 7H), 7,69 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,43 – 3,12 (м, 2H), 1,64 – 1,34 (м, 4H).

377

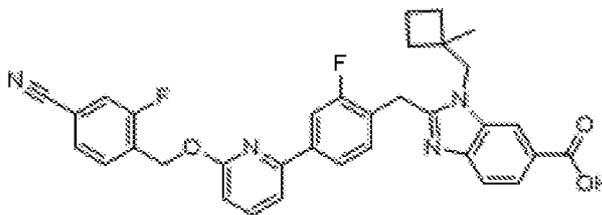


2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(метоксиметил)циклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 581,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,55 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,87 (м, 2H), 7,87 – 7,78 (м, 1H), 7,74 (дд, J = 8,2, 6,7 Гц, 2H), 7,68 – 7,55 (м, 3H), 7,51 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,88 (с, 3H), 3,89 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,62–3,43 (м, 1H), 1,75–1,43 (м, 4H).

379	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(3-фторпропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 557,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,82 (м, 6H), 7,82 – 7,62 (м, 4H), 7,51 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,72–4,37 (м, 6H), 2,15 (д, J = 26,3, 6,2 Гц, 2H).</p>
380	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[г]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 595,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (с, 1H), 7,99 – 7,82 (м, 5H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,66 (дд, J = 13,4, 8,0 Гц, 2H), 7,45 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,48 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,00 (с, 2H), 0,77 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 0,60 (д, J = 4,9 Гц, 2H).</p>

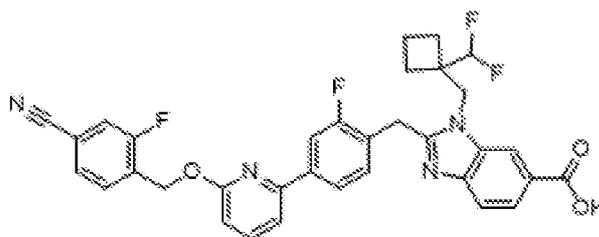
381	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 569,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (с, 1H), 7,99 – 7,73 (м, 7H), 7,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,66 (д, J = 48,4 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 1,58-1,42 (м, 4H).</p>
382	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(циклобутилметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 565,7; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,83 (м, 5H), 7,82 – 7,71 (м, 2H), 7,68 (дд, J = 8,0, 3,0 Гц, 2H), 7,51 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,53 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 2,79 (п, J = 7,6 Гц, 1H), 2,05 – 1,78 (м, 6H).</p>

384

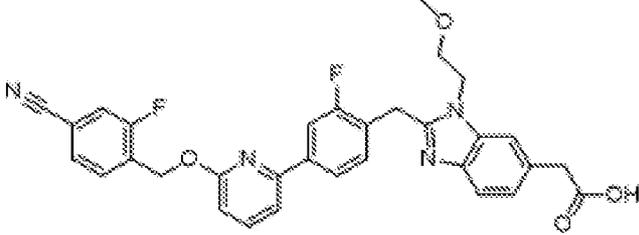
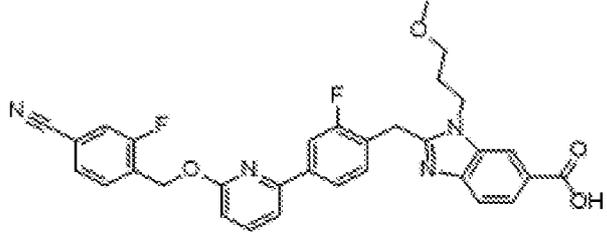


2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-метилциклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 579,6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,81 (м, 5H), 7,81 – 7,71 (м, 2H), 7,68 (дд, J = 8,0, 3,0 Гц, 2H), 7,51 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 2,08 (дт, J = 10,1, 7,8 Гц, 2H), 2,01–1,87 (м, 1H), 1,67 (ткв, J = 11,8, 4,2, 3,1 Гц, 3H), 1,22 (с, 3H).

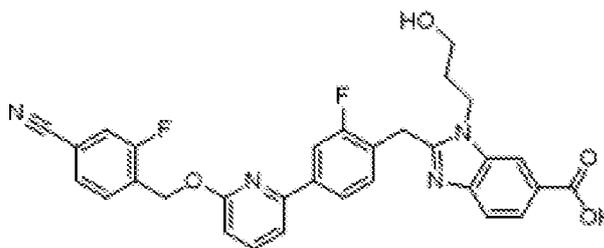
385



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(дифторметил)циклобутил)метил)-1H-бензо[г]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 615,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,29 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01 – 7,82 (м, 5H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,66 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 7,49 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,40 (т, J = 55,8 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 2,18–2,00 (м, 4H), 1,93 (ддд, J = 17,8, 10,5, 7,9 Гц, 1H), 1,82–1,65 (м, 1H).

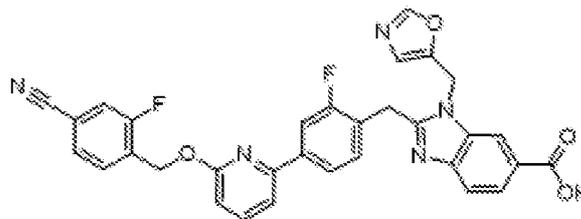
386	 <p>2-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)уксусная кислота: ES/MS 569,7; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 – 7,83 (м, 4H), 7,82 – 7,73 (м, 3H), 7,70 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,66-4,63 (м, 4H), 3,76 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>
390	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(3-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 569,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,81 (м, 5H), 7,81 – 7,71 (м, 2H), 7,68 (дд, J = 8,0, 1,8 Гц, 2H), 7,50 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,48 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,32 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,99 (р, J = 6,5 Гц, 2H).</p>

392

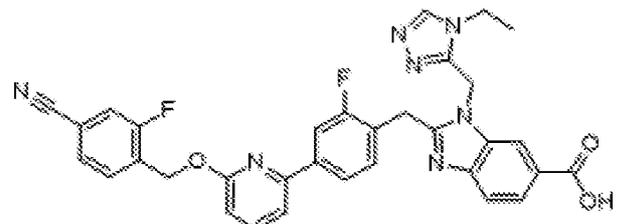
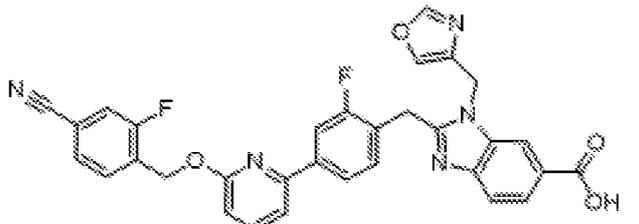


2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(3-гидроксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 555,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,21 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,81 (м, 5H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,67 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,47-4,42 (м, 4H), 3,45 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,90 (к, J = 6,8, 5,7 Гц, 2H).

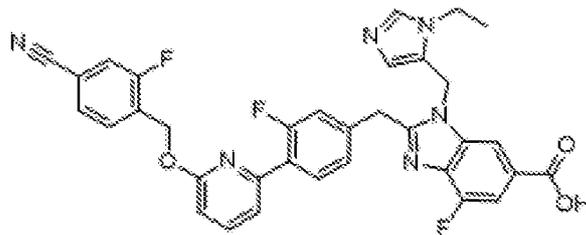
402



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 578,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,92 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,83 (м, 4H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 10,6, 8,0 Гц, 2H), 7,44 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,55 (с, 2H).

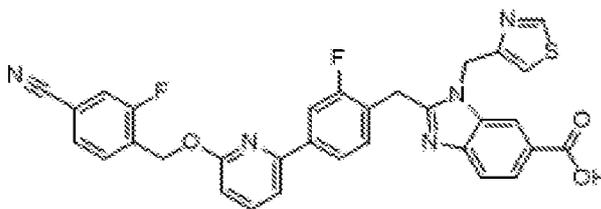
404	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 606,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,79 (с, 1H), 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,91 – 7,80 (м, 4H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,67 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 7,43 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,15 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 1,35 (т, J = 7,3 Гц, 3H).</p>
407	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксазол-4-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 578,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,91–7,83 (м, 4H), 7,80–7,70 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 14,5, 8,0 Гц, 2H), 7,46 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,62 (с, 2H).</p>

452



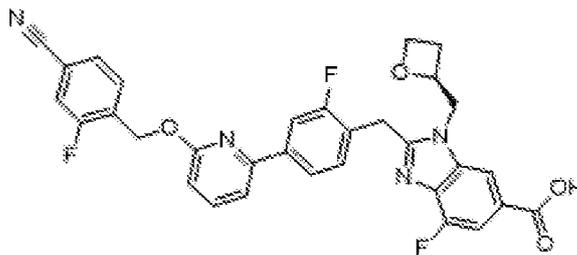
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 623,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,89 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,80 – 7,70 (м, 3H), 7,60 (ддд, J = 12,2, 8,8, 1,5 Гц, 2H), 7,43 (дд, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 12,3, 1,7 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,84 – 5,70 (м, 2H), 5,60 (с, 3H), 4,54 (с, 2H), 4,25 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 1,54 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

454



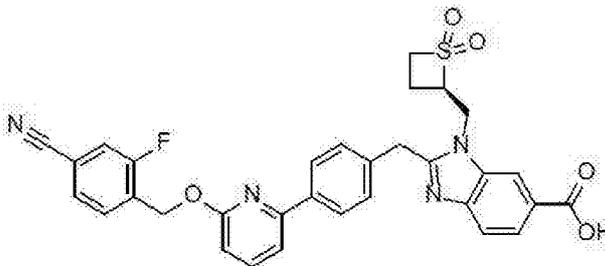
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(тиазол-4-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 594,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,06 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,91 – 7,67 (м, 8H), 7,63 (дд, J = 17,5, 8,0 Гц, 2H), 7,40 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,58 (с, 2H).

455

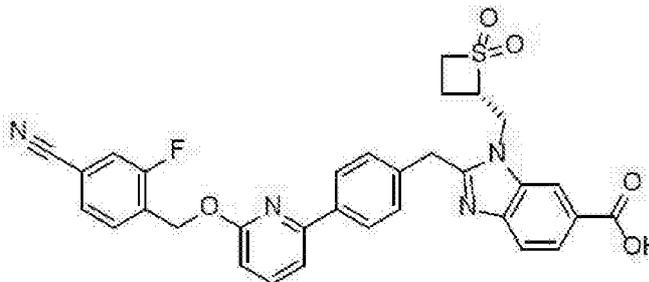


(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 585,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,70 (м, 4H), 7,70 – 7,49 (м, 4H), 7,34 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,75–4,36 (м, 6H), 2,82–2,34 (м, 1H).

475

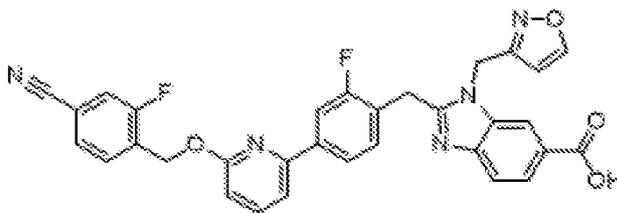


И



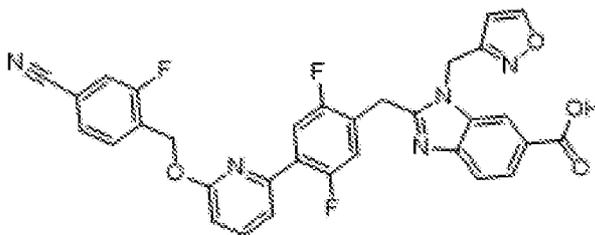
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1,1-диоксидотиэтан-2-ил)метил)-1H-бензо[г]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 597,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,62 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,2 Гц, 3H), 7,86 – 7,69 (м, 4H), 7,66 – 7,42 (м, 7H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 3H), 5,14 (дд, J = 15,3, 9,3 Гц, 1H), 5,06 – 4,91 (м, 2H), 4,80 (дд, J = 7,1, 1,8 Гц, 3H), 4,23–4,00 (м, 2H), 2,57–2,36 (м, 1H), 1,99 (дд, J = 19,7, 9,4 Гц, 1H).

484



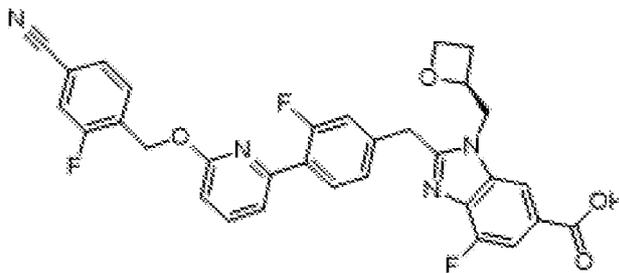
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(изоксазол-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  
 ES/MS 578;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,89 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,00 – 7,88 (м, 2H), 7,84 (к, J = 9,7, 8,7 Гц, 4H), 7,78 (с, 0H), 7,64 (дд, J = 10,7, 7,9 Гц, 2H), 7,44 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,47 (с, 2H).

486



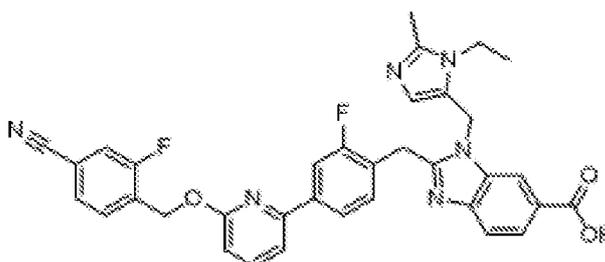
2-(4-(6-((4-циано-2,5-дифторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(изоксазол-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  
 ES/MS 596,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,65 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,87 – 7,78 (м, 2H), 7,78 – 7,68 (м, 2H), 7,66 – 7,49 (м, 3H), 7,29 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,63 (с, 2H), 4,70 (с, 2H).

492



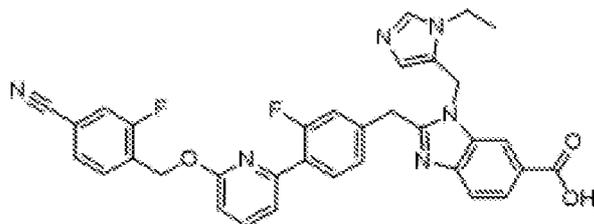
(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 585,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,88–7,63 (м, 3H), 7,63–7,52 (м, 2H), 7,52 – 7,42 (м, 1H), 7,20 (дд, J = 20,9, 10,4 Гц, 2H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,64 (тд, J = 14,7, 13,9, 7,5 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,54 – 4,40 (м, 2H), 2,83 – 2,23 (м, 1H).

519



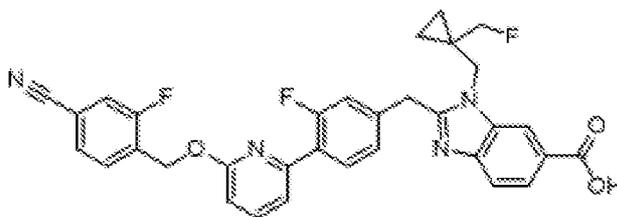
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-этил-2-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 619,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,28 (дд, J = 1,6, 0,7 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,89 – 7,70 (м, 5H), 7,68 – 7,58 (м, 2H), 7,53 (дд, J = 7,5, 0,6 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,97 – 6,84 (м, 1H), 6,76 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,85 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,23 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,39 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

520



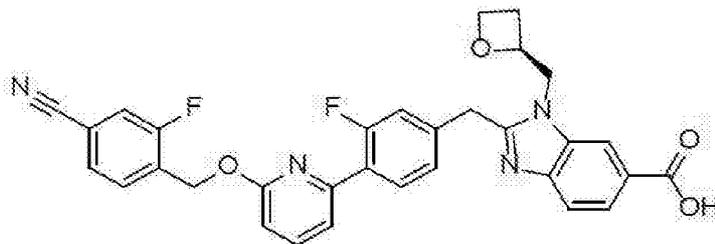
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 605,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,94 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 8,24 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,11 (дд,  $J = 8,5, 1,6$  Гц, 1H), 7,96 – 7,68 (м, 4H), 7,66 – 7,54 (м, 2H), 7,45 (дд,  $J = 7,6, 1,9$  Гц, 1H), 7,27 – 7,10 (м, 2H), 6,91 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H)), 6,79 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 5,92 – 5,78 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,28 (к,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 2,05 (с, 1H), 1,56 (т,  $J = 7,3$  Гц, 3H).

521



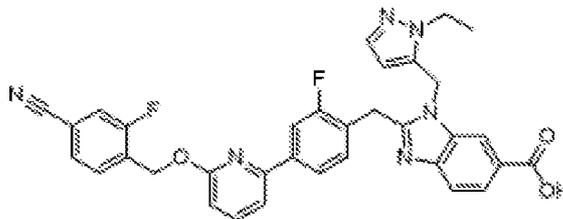
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 583,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,60 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,90 – 7,78 (м, 2H), 7,73 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,67–7,47 (м, 3H), 7,36–7,25 (м, 2H), 6,92 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,74 (д,  $J = 15,6$  Гц, 5H), 4,31 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 2,05 (с, 1H), 1,02 (дт,  $J = 6,2, 3,1$  Гц, 2H), 0,89 (т,  $J = 3,1$  Гц, 2H).

523



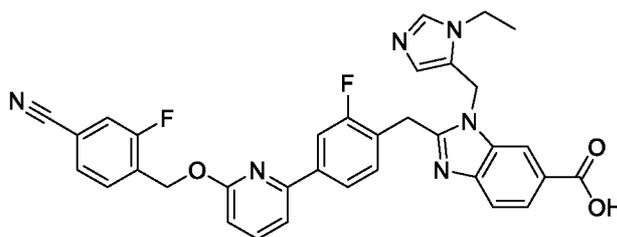
(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 567,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,03 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,89 – 7,68 (м, 3H), 7,67 – 7,46 (м, 3H), 7,31 (ддд, J = 10,2, 6,7, 1,9 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,23 (дд, J = 7,3, 2,5 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,79 (д, J = 11,8 Гц, 3H), 4,70 (тд, J = 8,0, 5,8 Гц, 1H), 4,63–4,47 (м, 1H), 2,86 (ддд, J = 11,4, 5,5, 2,6 Гц, 1H), 2,68–2,50 (м, 1H).

524



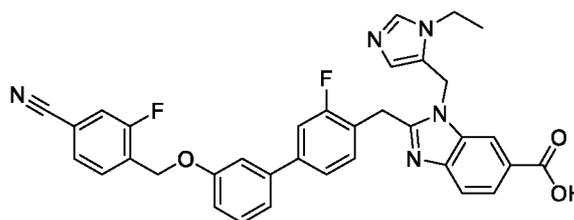
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-этил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 605,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,28 – 8,20 (м, 1H), 8,12 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,88 – 7,68 (м, 3H), 7,60 (ддд, J = 14,8, 8,8, 1,6 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,37 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,64 (с, 2H), 5,56 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,22 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 3,74 – 3,62 (м, 2H), 1,40 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

525



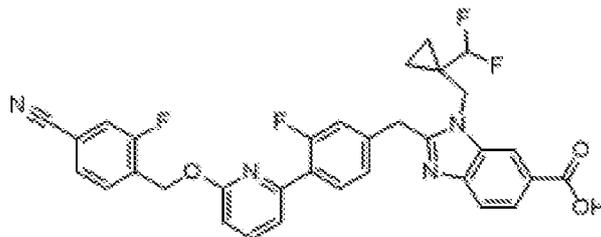
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 605,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,88 – 7,66 (м, 5H), 7,61 (ддд, J = 14,8, 8,8, 1,5 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,40 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,31 (кв, J = 7,3 Гц, 2H), 1,57 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

527



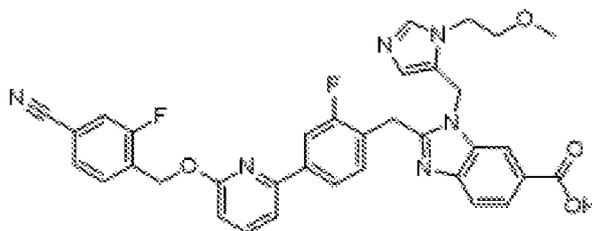
2-((3'-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-((1-этил-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 604,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,97 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,28 (дд, J = 1,5, 0,6 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,88 – 7,73 (м, 2H), 7,70 – 7,56 (м, 2H), 7,48 – 7,31 (м, 4H), 7,30 – 7,17 (м, 2H), 7,16 – 7,01 (м, 1H), 6,80 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 5,90 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,32 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 3,36 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 1,58 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

528

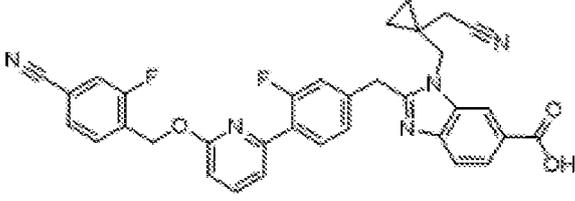
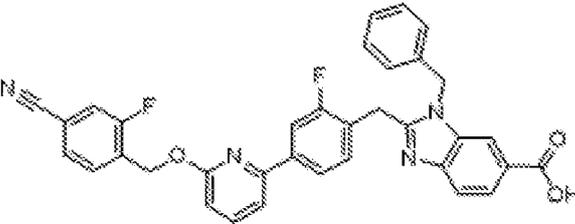
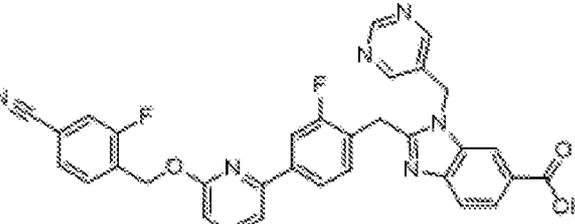


2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((1-(дифторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 601,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,54 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,20 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J = 8,8, 7,6$  Гц, 1H), 7,91–7,68 (м, 3H), 7,67–7,43 (м, 3H), 7,38–7,22 (м, 2H), 6,92 (дд,  $J = 8,2, 0,7$  Гц, 1H), 5,78–5,42 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 1,11–0,96 (м, 5H).

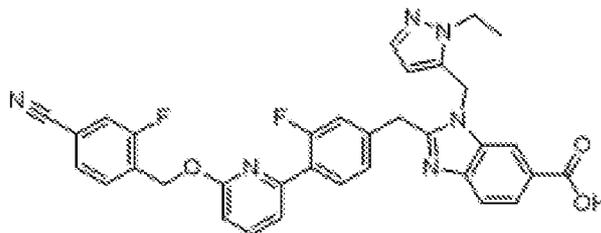
529



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 635,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,95 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,09 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,88–7,69 (м, 5H), 7,60 (ддд,  $J = 13,9, 8,8, 1,5$  Гц, 2H), 7,51 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,41 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,90 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 5,97–5,84 (м, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,61–4,43 (м, 4H), 3,87–3,73 (м, 2H), 3,46 (с, 3H).

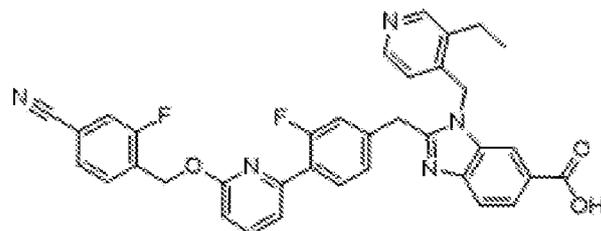
530	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((1-цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 590,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,64 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,04 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,91 – 7,67 (м, 3H), 7,67 – 7,44 (м, 3H), 7,42 – 7,24 (м, 2H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 2,63 (с, 2H), 1,05 – 0,84 (м, 4H).</p>
531	 <p>1-бензил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 587,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,10 (с, 1H), 7,98 – 7,70 (м, 8H), 7,64 (дд, J = 8,0, 3,1 Гц, 2H), 7,41 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 – 7,19 (м, 3H), 7,11 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,41 (с, 2H).</p>
532	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(пиримидин-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 589,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,06 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,21 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01 – 7,57 (м, 10H), 7,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,52 (с, 2H)</p>

533



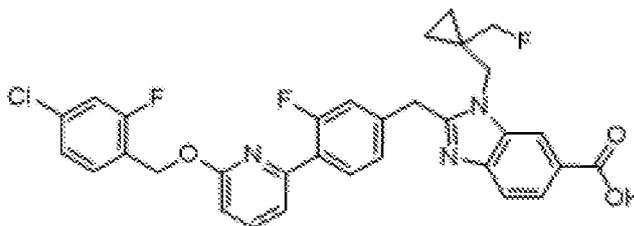
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((1-этил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 605,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,37 – 8,27 (м, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 2H), 7,75 (дт, J = 28,7, 7,6 Гц, 2H), 7,66–7,54 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,26–7,12 (м, 2H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,62 (д, J = 14,4 Гц, 4H), 4,69 (с, 2H), 4,23 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,43 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

534



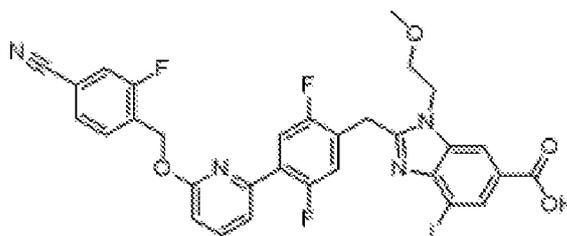
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((3-этилпиридин-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 616,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,58 (с, 1H), 8,24 – 8,05 (м, 3H), 7,99 – 7,83 (м, 1H), 7,83 – 7,68 (м, 2H), 7,61 (ддд, J = 11,6, 8,7, 1,6 Гц, 2H), 7,36 (дд, J = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,21 – 7,01 (м, 2H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,05 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,50 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

535

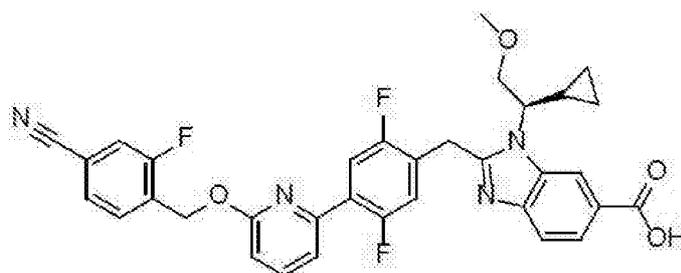


2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 592,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,67 – 8,52 (м, 1H), 8,23 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 8,11 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,79 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,60–7,45 (м, 2H), 7,39–7,15 (м, 4H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,75 (д, J = 16,8 Гц, 4H), 4,32 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 1,10 – 0,96 (м, 2H), 0,90 (д, J = 5,2 Гц, 2H).

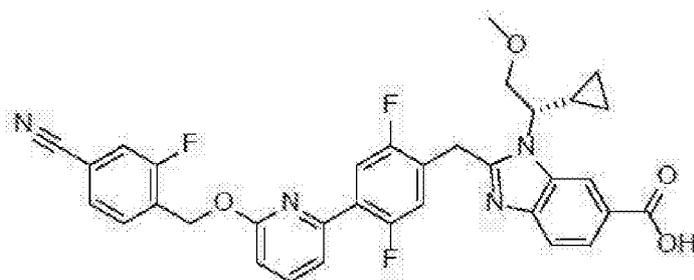
550



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-иодо-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 699,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,21 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 2H), 7,82 – 7,69 (м, 3H), 7,56 – 7,49 (м, 1H), 7,30 (дд, J = 11,7, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,63 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,16 (с, 3H).

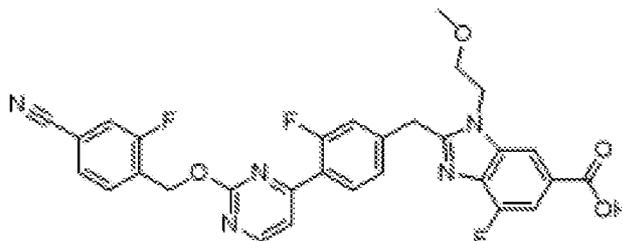


И



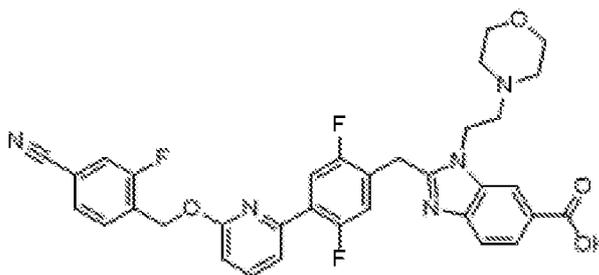
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-циклопропил-2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  
 ES/MS 595,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,36 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,96 – 7,81 (м, 5H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,66 (дд,  $J = 9,4, 7,9$  Гц, 2H), 7,43 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,48 (д,  $J = 16,6$  Гц, 1H), 4,37 (д,  $J = 16,7$  Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 4,07–3,98 (м, 1H), 3,83 (дд,  $J = 10,2, 3,7$  Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 1,68 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 0,74 (тт,  $J = 8,6, 4,5$  Гц, 1H), 0,67 – 0,57 (м, 1H), 0,46 – 0,33 (м, 1H), 0,08 – -0,06 (м, 1H).

558



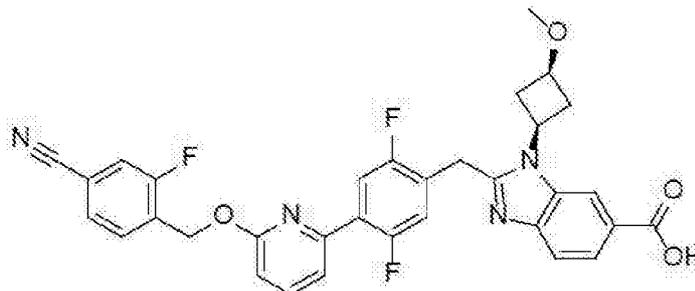
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 574,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,73 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,11 – 8,02 (м, 2H), 7,94 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,80 – 7,73 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), м, 2H), 7,59 (дд, J = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,43 – 7,33 (м, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,57 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,61 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,17 (с, 3H).

561



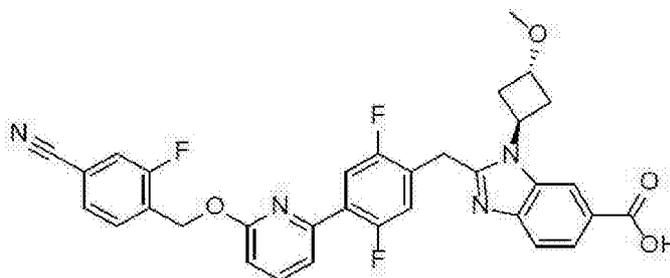
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-морфолиноэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 628,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,44 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,12 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,87 – 7,81 (м, 1H), 7,79 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,76 – 7,71 (м, 2H), 7,64 – 7,54 (м, 3H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,84 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,93 (с, 4H), 3,47 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 3,32 (с, 4H).

566



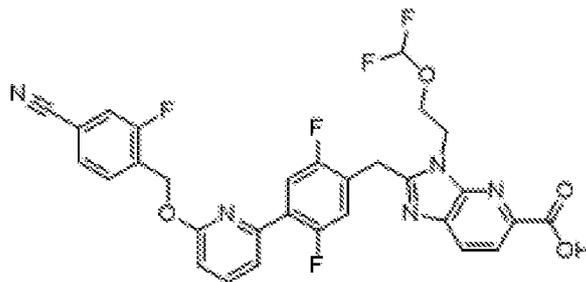
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 599,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,87 (дд,  $J = 1,5, 0,7$  Гц, 1H), 8,17 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,88 – 7,76 (м, 3H), 7,73 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,65 – 7,52 (м, 3H), 7,26 (дд,  $J = 11,3, 6,1$  Гц, 1H), 6,95 (дд,  $J = 8,3, 0,6$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,05 (п,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,00 (р,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,19 – 3,02 (м, 2H), 3,00 – 2,84 (м, 2H).

567



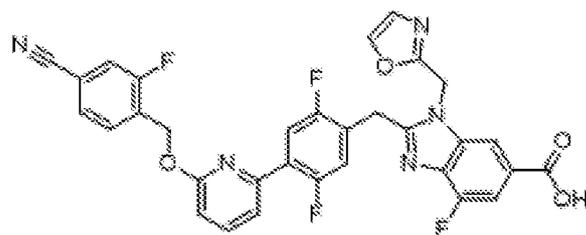
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 599,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,56 (дд,  $J = 1,5, 0,7$  Гц, 1H), 8,17 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 3H), 7,73 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,63 – 7,54 (м, 3H), 7,26 (дд,  $J = 11,3, 6,1$  Гц, 1H), 6,95 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,53 (п,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,38 (т,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,25 – 3,14 (м, 2H), 2,75 (ддт,  $J = 11,0, 8,7, 2,1$  Гц, 2H).

583



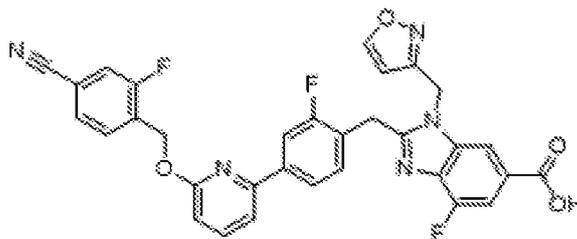
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-3-(2-(дифторметокси)этил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS 610,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,10 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,95–7,84 (м, 2H), 7,81–7,71 (м, 3H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 8,3, 5,5 Гц, 1H), 6,66 (т, J = 75,4 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,71 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,31 (т, J = 5,3 Гц, 2H).

584



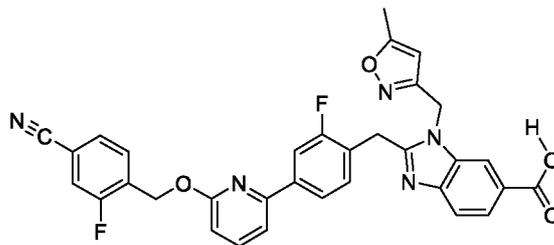
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 614;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,14 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 – 7,84 (м, 2H), 7,80 – 7,66 (м, 3H), 7,58 – 7,47 (м, 2H), 7,32 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,50 (с, 2H).

585

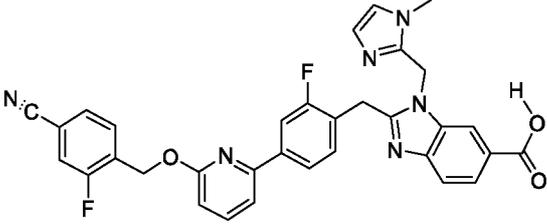
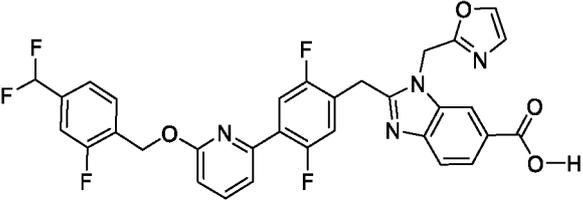
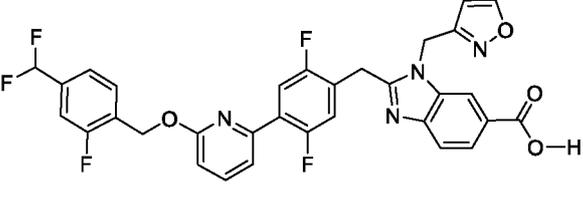


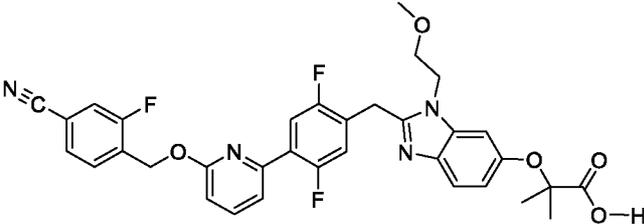
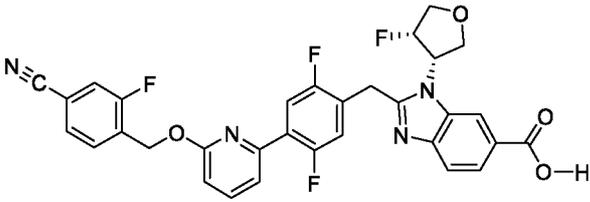
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-4-фтор-1-(изоксазол-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 596,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,90 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,5 Гц, 1H), 7,89 – 7,83 (м, 3H), 7,81 – 7,70 (м, 3H), 7,66 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 11,3, 1,3 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,87 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,48 (с, 2H).

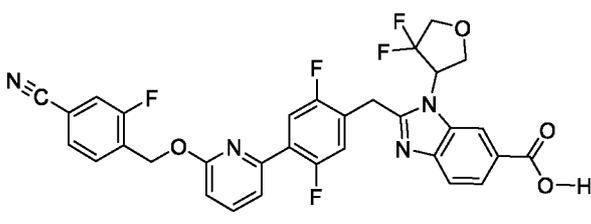
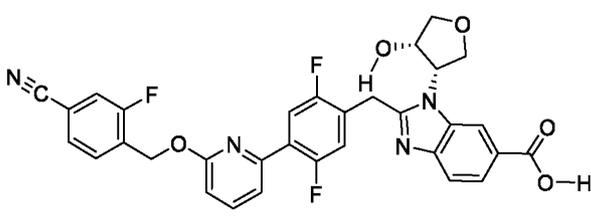
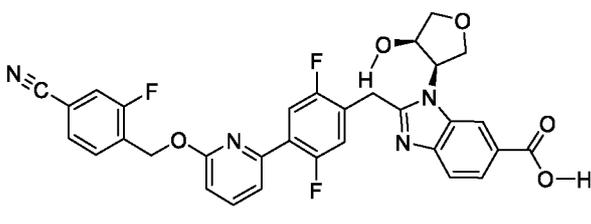
606

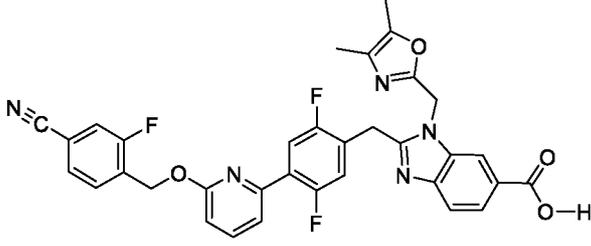
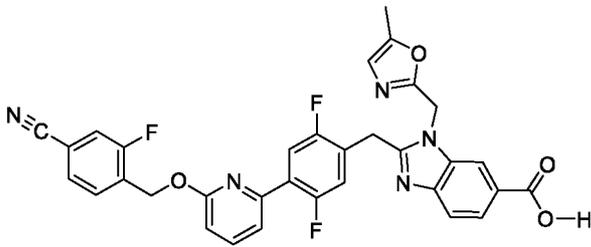
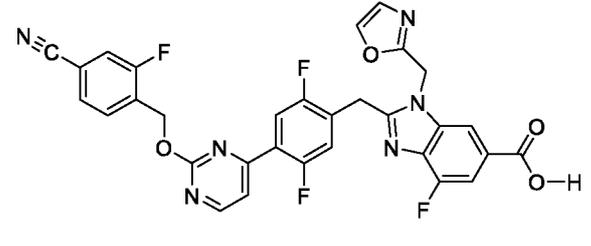


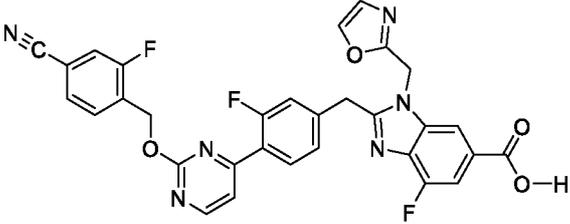
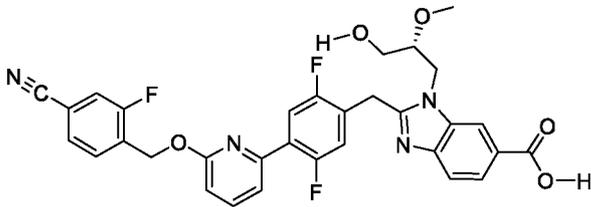
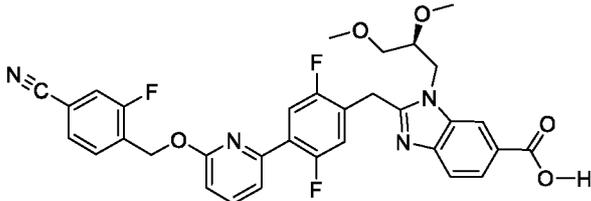
ES/MS (m/z) 592,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,21 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,88 – 7,79 (м, 5H), 7,79 – 7,69 (м, 2H), 7,64 (дд, J = 12,4, 8,0 Гц, 2H), 7,41 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 2,30 (с, 3H); (мультиплетный отчет)  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -74,83, -115,95 (дд, J = 10,8, 7,2 Гц), -117,10 (дд, J = 13,1, 8,9 Гц).

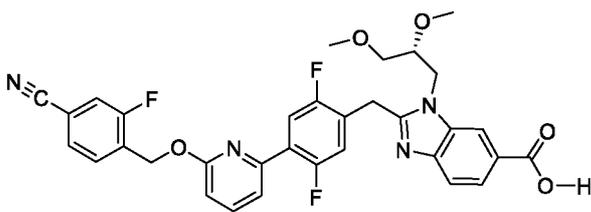
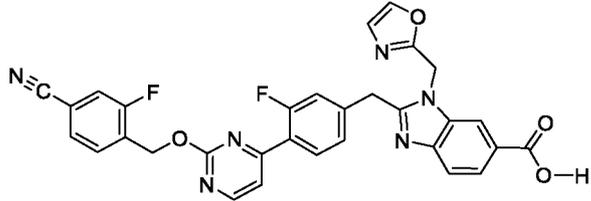
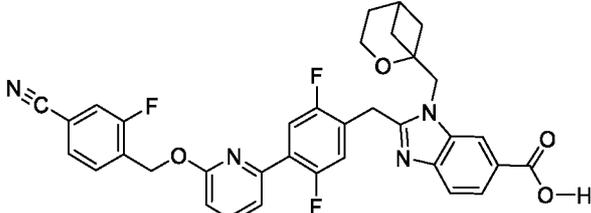
607	 <p>ES/MS (m/z) 591,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,23 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,84 – 7,53 (м, 8H), 7,51 – 7,45 (м, 2H), 7,40 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,94 (с, 3H); Мультиплетный отчет <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,48 – 7,33 (м, 2H), 6,94 (дд, J = 49,1, 1,1 Гц, 2H), 6,67 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,58 (с, 10H).</p>
608	 <p>ES/MS (m/z) 621,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,25 – 8,10 (м, 2H), 7,90 – 7,81 (м, 2H), 7,81 – 7,73 (м, 1H), 7,68 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 12,0, 9,6 Гц, 2H), 7,32 – 7,21 (м, 2H), 6,97–6,60 (м, 2H), 6,00–5,88 (м, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,76 (с, 2H).</p>
609	 <p>ES/MS (m/z) 621,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,84 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,86 – 7,79 (м, 1H), 7,76 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,73–7,61 (м, 2H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48–7,35 (м, 4H), 7,32 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,19–6,77 (м, 2H), 6,47 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,51 (с, 2H), 4,42 (с, 2H).</p>

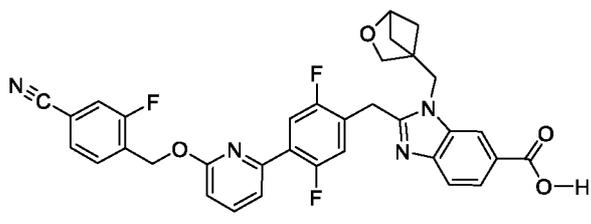
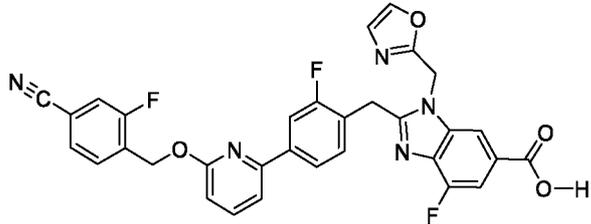
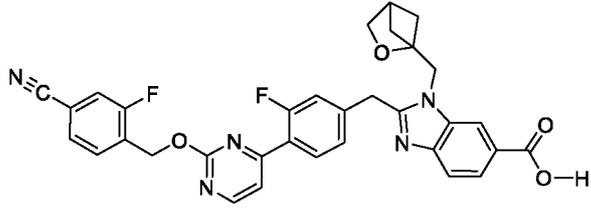
610	 <p>ES/MS (m/z) (M+H<sup>+</sup>) 631,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97–7,87 (м, 2H), 7,84–7,71 (м, 3H), 7,61–7,50 (м, 2H), 7,47 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 10,9, 7,6 Гц, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,57 (с, 4H), 3,66 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 1,55 (с, 6H); (Мультиплетный отчет) <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74,82, -115,96 (дд, J = 10,0, 5,9 Гц), -121,36, -122,20 (д, J = 10,9 Гц).</p>
611	 <p>ES/MS (m/z) 603,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (дд, J = 3,1, 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,88 (м, 2H), 7,85 – 7,70 (м, 4H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,71 (дд, J = 19,6, 9,8, 5,0 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,42 (ддд, J = 55,0, 5,9, 2,8 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,50 (дд, J = 10,4, 4,3 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 22,4, 11,8 Гц, 1H), 4,06 (дд, J = 10,4, 8,8 Гц, 1H), 3,97–3,75 (м, 1H).</p>

612	 <p>ES/MS (m/z) 621,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,95 – 7,81 (м, 3H), 7,81 – 7,64 (м, 4H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,87 (дтд, J = 12,4, 8,3, 3,6 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,67 – 4,34 (м, 5H), 4,13 (ддд, J = 24,1, 11,4, 8,5 Гц, 1H).</p>
613	 <p>ES/MS (m/z) 601,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,82 (м, 3H), 7,82 – 7,70 (м, 3H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,47 (тд, J = 7,4, 3,6 Гц, 1H), 4,69–4,53 (м, 3H), 4,53–4,43 (м, 1H), 4,07 (дд, J = 10,6, 7,9 Гц, 1H), 3,93–3,80 (м, 2H).</p>
614	 <p>ES/MS (m/z) 601,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,83 (м, 3H), 7,83 – 7,70 (м, 3H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,47 (тд, J = 7,4, 3,6 Гц, 1H), 4,73–4,42 (м, 4H), 4,07 (дд, J = 10,6, 7,9 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 4,1 Гц, 2H).</p>

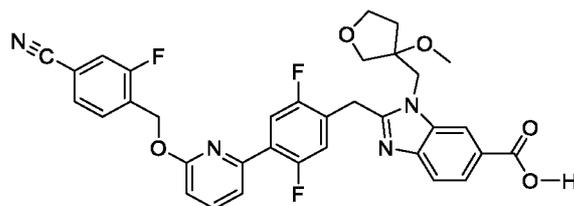
615	 <p>ES/MS (m/z) 624,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,97 – 7,84 (м, 3H), 7,79 – 7,63 (м, 4H), 7,49 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 2,07 (д, J = 1,1 Гц, 3H), 1,81 (д, J = 1,0 Гц, 3H).</p>
616	 <p>ES/MS (m/z) 610,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,82 (м, 3H), 7,81 – 7,63 (м, 4H), 7,50 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,73 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 2,16 (д, J = 1,2 Гц, 3H).</p>
617	 <p>ES/MS (m/z) 615,0; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8,78 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 9,9, 1,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 10,2, 6,2 Гц, 1H), 7,83 – 7,71 (м, 2H), 7,62 (дд, J = 5,1, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 11,3, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,63 (с, 2H), 4,53 (с, 2H).</p>

618	 <p>ES/MS (m/z) 597,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,06–7,89 (м, 3H), 7,80–7,70 (м, 2H), 7,60–7,51 (м, 2H), 7,35–7,25 (м, 2H), 7,10 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,53 (с, 2H).</p>
619	 <p>ES/MS (m/z) 603,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01 – 7,84 (м, 4H), 7,84 – 7,70 (м, 4H), 7,67 (дд, J = 8,4, 3,2 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дт, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,67–4,39 (м, 5H), 3,66–3,48 (м, 3H), 3,14 (с, 3H).</p>
620	 <p>ES/MS (m/z) 617,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96–7,85 (м, 3H), 7,81–7,71 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,62 (дд, J = 15,2, 3,5 Гц, 1H), 4,57–4,36 (м, 3H), 3,71 (дкв, J = 8,4, 4,4 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,15 (с, 3H).</p>

621	 <p>ES/MS (m/z) 617,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96–7,85 (м, 3H), 7,81–7,71 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,62 (дд, J = 15,2, 3,5 Гц, 1H), 4,57–4,36 (м, 3H), 3,71 (дкв, J = 8,4, 4,4 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,15 (с, 3H).</p>
622	 <p>ES/MS (m/z) 579,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 – 7,91 (м, 3H), 7,86 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 5,1, 2,0 Гц, 1H), 7,36 – 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,54 (с, 2H).</p>
623	 <p>ES/MS (m/z) 625,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,82 (м, 3H), 7,81 – 7,70 (м, 3H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,93 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,23 (тд, J = 6,4, 2,5 Гц, 2H), 1,94 (тд, J = 6,9, 3,2 Гц, 2H), 1,69 (дт, J = 8,9, 4,4 Гц, 2H).</p>

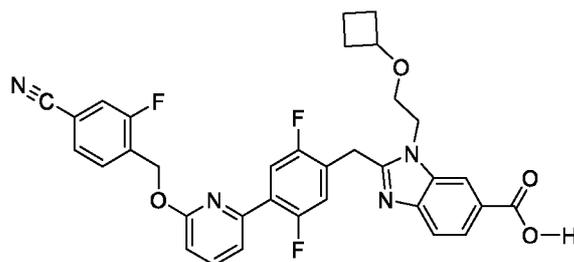
624	 <p>ES/MS (m/z) 611,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,97 – 7,82 (м, 3H), 7,80 – 7,70 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57–7,46 (м, 2H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,42 (с, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,65 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 1,50 (дд, J = 4,5, 1,7 Гц, 2H).</p>
625	 <p>ES/MS (m/z) 596,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,13 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 9,9, 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,80 (м, 3H), 7,80 – 7,70 (м, 2H), 7,65 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 11,2, 1,3 Гц, 1H), 7,40 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,48 (с, 2H).</p>
626	 <p>ES/MS (m/z) 594,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,07 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,98 – 7,92 (м, 1H), 7,88 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,82 – 7,72 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,49–7,33 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,89 (т, J = 3,1 Гц, 1H), 1,91 (ддд, J = 4,6, 3,3, 1,7 Гц, 2H), 1,28 (дд, J = 4,4, 1,7 Гц, 2H).</p>

627



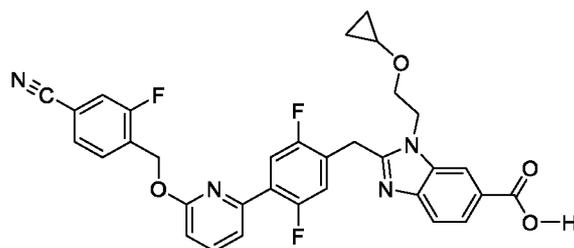
ES/MS (m/z) 629,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,36 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,75 (тд,  $J = 6,6, 4,6$  Гц, 3H), 7,62 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,4, 1,7$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,80–4,66 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,92 (т,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 3,78–3,62 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,10 (дкв,  $J = 8,7, 6,2, 5,7$  Гц, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, DMSO)  $\delta$  -115,91 (дд,  $J = 9,8, 6,1$  Гц), -121,92 (дт,  $J = 18,8, 9,5$  Гц), -122,48 (ддд,  $J = 17,1, 10,3, 6,1$  Гц).

628



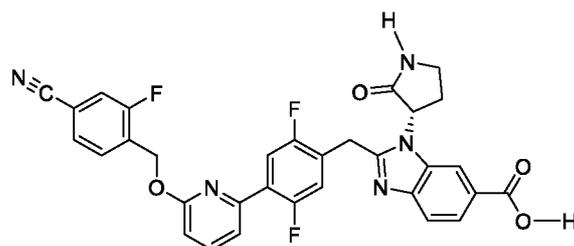
ES/MS (m/z) 613,383;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,22 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,96 – 7,86 (м, 2H), 7,83 – 7,70 (м, 4H), 7,60 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,8$  Гц, 1H), 7,36 (дд,  $J = 11,5, 6,0$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,56 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,84 (п,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 3,60 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 2,08 – 1,96 (м, 2H), 1,68–1,46 (м, 3H), 1,44–1,30 (м, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO)  $\delta$  -115,91 (дд,  $J = 10,0, 6,3$  Гц), -122,05 (ддд,  $J = 18,3, 11,7, 6,6$  Гц), -122,55 (ддд,  $J = 17,1, 10,3, 6,1$  Гц).

629



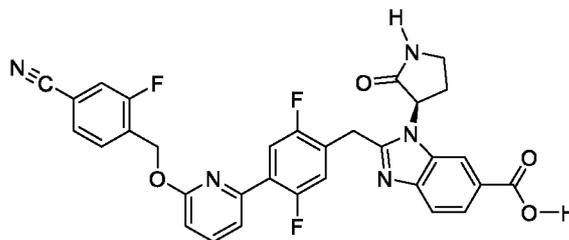
ES/MS (m/z) 599,375;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,19 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,96 – 7,86 (м, 2H), 7,76 (дтд,  $J = 12,9, 8,0, 1,9$  Гц, 4H), 7,59 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,3, 1,8$  Гц, 1H), 7,35 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,55 (т,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,77 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,24 (тт,  $J = 6,0, 2,9$  Гц, 1H), 0,32 (тт,  $J = 7,2, 4,6$  Гц, 2H), 0,24 (х,  $J = 3,4$  Гц, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO)  $\delta$  -115,90 (дд,  $J = 10,1, 6,3$  Гц), -121,59 – -122,26 (м), -122,26 – -123,03 (м).

630



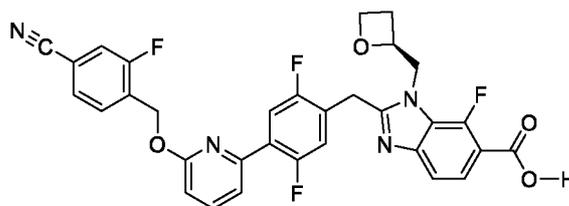
ES/MS (m/z) 598,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,53 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96–7,86 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,81–7,70 (м, 3H), 7,67 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,65 (т,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,54–4,36 (м, 2H), 3,54 (т,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 3,48–3,38 (м, 1H), 2,72–2,59 (м, 1H), 2,47–2,32 (м, 1H).

631



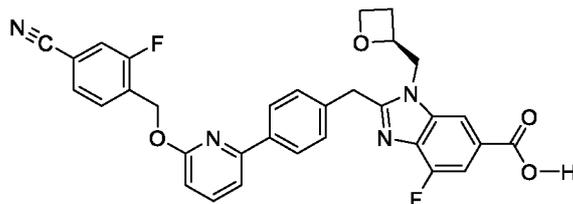
ES/MS (m/z) 598,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,52 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96–7,86 (м, 2H), 7,83 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,81–7,71 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,65 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,57–4,35 (м, 2H), 3,54 (т, J = 9,5 Гц, 1H), 3,50–3,38 (м, 1H), 2,70–2,57 (м, 1H), 2,46–2,32 (м, 1H).

632



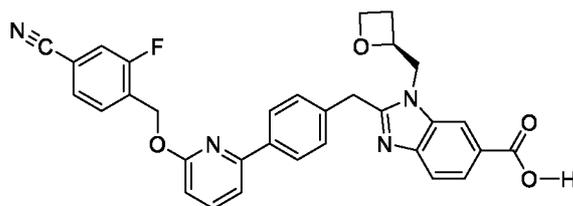
ES/MS (m/z) 603,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,99 – 7,84 (м, 2H), 7,82 – 7,69 (м, 3H), 7,65 (дд, J = 8,5, 6,7 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,47–7,34 (м, 2H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,11 (кд, J = 7,2, 2,7 Гц, 1H), 4,81 (дд, J = 15,6, 7,3 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 15,7, 2,9 Гц, 1H), 4,58–4,35 (м, 4H), 2,83–2,71 (м, 1H), 2,48–2,38 (м, 1H).

633

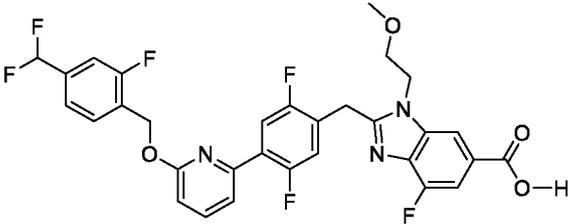
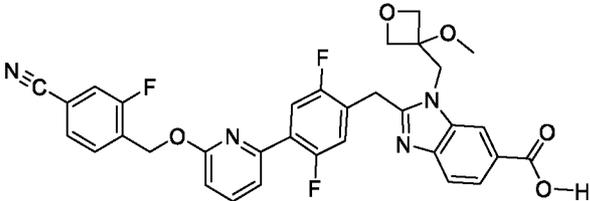
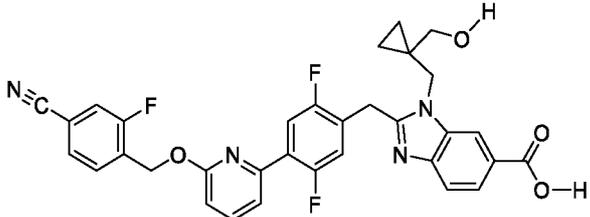


ES/MS (m/z) 567,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,14 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,06 – 7,96 (м, 2H), 7,92 (дд, J = 9,9, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80–7,69 (м, 2H), 7,59 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,48–7,36 (м, 2H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,94 (кд, J = 7,2, 2,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,57 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,53 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,71 – 2,57 (м, 1H), 2,34 (ддт, J = 11,3, 9,2, 7,0 Гц, 1H).

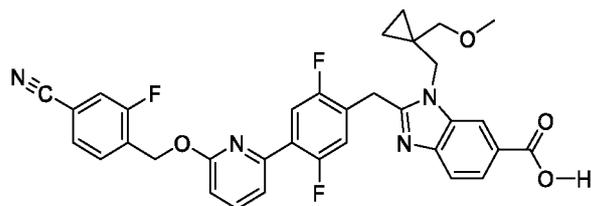
634



ES/MS (m/z) 549,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,44 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,13 – 8,02 (м, 2H), 7,94 (ддд, J = 16,7, 9,2, 1,4 Гц, 2H), 7,84 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80 – 7,68 (м, 3H), 7,61 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,00 (кд, J = 7,4, 2,5 Гц, 1H), 4,87 (дд, J = 15,3, 7,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,55 (м, 3H), 4,55 – 4,35 (м, 2H), 2,78 – 2,61 (м, 1H), 2,46 – 2,34 (м, 1H).

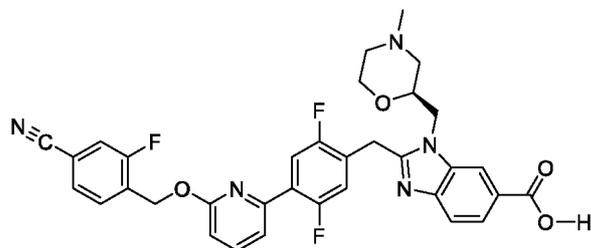
635	 <p>ES/MS (m/z) 616,6; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 – 7,85 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,72 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57–7,42 (м, 4H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,62 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,68 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>
636	 <p>ES/MS (m/z) 615,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,36 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,76 – 7,61 (м, 4H), 7,49 (ддд, J = 13,8, 8,6, 1,5 Гц, 3H), 7,03 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,92 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,57 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,50 (с, 3H).</p>
637	 <p>ES/MS (m/z) 599,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,97 – 7,77 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,70–7,52 (м, 3H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 0,93–0,81 (м, 2H), 0,80–0,65 (м, 2H).</p>

638



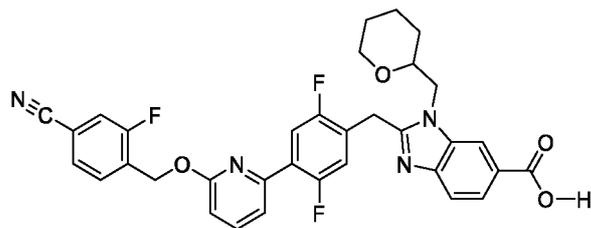
ES/MS (m/z) 613,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,41 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,81 – 7,62 (м, 4H), 7,54 – 7,41 (м, 3H), 7,10 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,05 (с, 2H), 0,82 (д,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 0,77–0,67 (м, 2H).

639



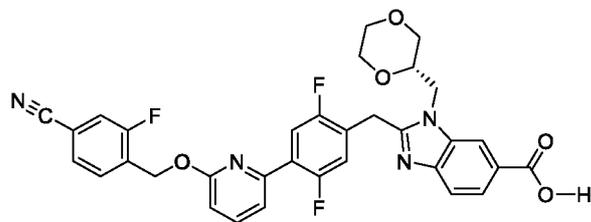
ES/MS (m/z) 628,6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,67 – 8,45 (м, 1H), 8,21 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,92 – 7,69 (м, 4H), 7,68 – 7,49 (м, 3H), 7,34 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,70 (дд,  $J = 15,1, 2,8$  Гц, 1H), 4,57 (дд,  $J = 15,1, 9,0$  Гц, 1H), 3,93–3,80 (м, 1H), 3,74 (дд,  $J = 11,3, 8,7$  Гц, 1H), 1,90 (д,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 1,71 – 1,31 (м, 4H).

640

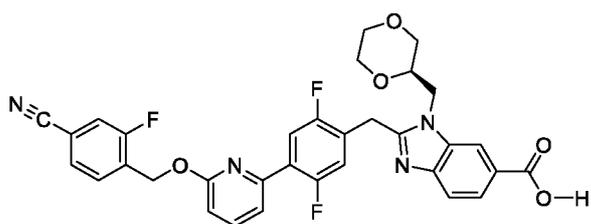
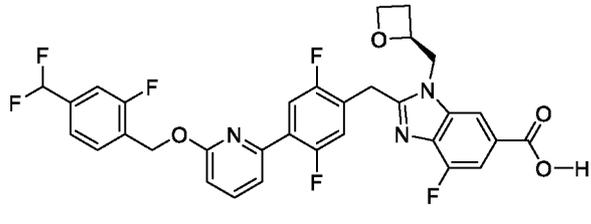
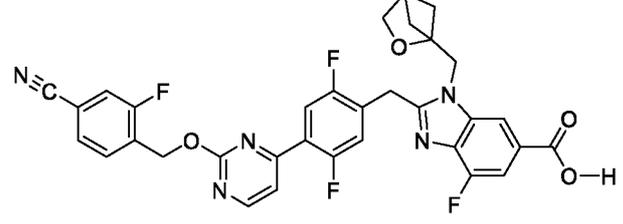


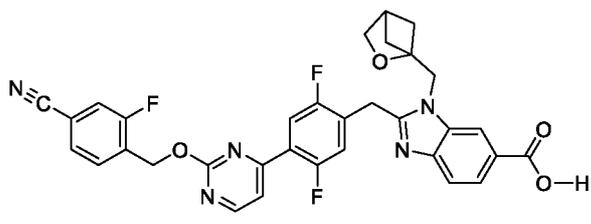
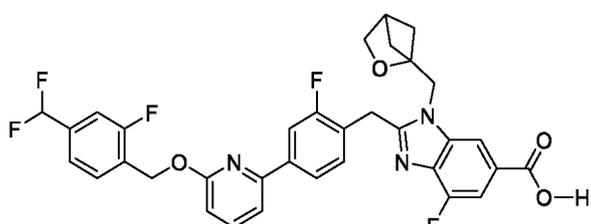
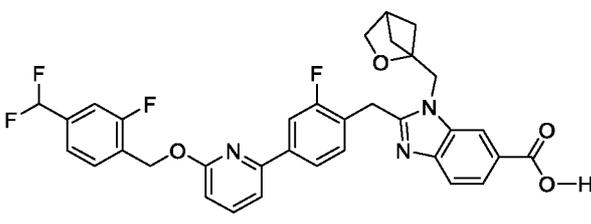
ES/MS (m/z) 613,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,51 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,17 (дт, J = 8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,69 (м, 4H), 7,63 – 7,51 (м, 3H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,81 – 4,63 (м, 3H), 4,31 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 4,19–4,05 (м, 1H), 3,85 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,76 (т, J = 12,7 Гц, 1H), 3,57–3,43 (м, 1H), 3,23–3,09 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,05 (с, 1H).

641

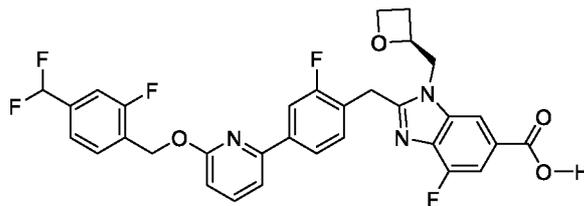


ES/MS (m/z) 615,6; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 – 7,68 (м, 4H), 7,67 – 7,54 (м, 3H), 7,33 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,3, 0,6 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,78 – 4,65 (м, 3H), 4,57 (дд, J = 15,4, 9,0 Гц, 1H), 4,13–3,97 (м, 2H), 3,82–3,63 (м, 2H), 3,63–3,52 (м, 2H), 3,52–3,40 (м, 1H).

642	 <p>ES/MS (m/z) 615,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 – 7,68 (м, 4H), 7,65 – 7,52 (м, 3H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,79 – 4,65 (м, 3H), 4,58 (дд, J = 15,3, 9,1 Гц, 1H), 4,17–3,96 (м, 2H), 3,80–3,64 (м, 2H), 3,62–3,53 (м, 2H), 3,49–3,41 (м, 1H).</p>
643	 <p>ES/MS (m/z) 628,7; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,23 (дд, J = 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,94 – 7,76 (м, 2H), 7,76 – 7,64 (м, 2H), 7,54 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (т, J = 9,6 Гц, 2H), 7,22 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 7,03 – 6,55 (м, 2H), 5,61 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 5,18 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,3 Гц, 1H), 4,73 – 4,51 (м, 4H), 4,51 – 4,37 (м, 1H), 2,91–2,74 (м, 1H), 2,60–2,42 (м, 1H).</p>
644	 <p>ES/MS (m/z) 630,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,67 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,3, 6,1 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 – 7,53 (м, 4H), 7,25 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,94 (т, J = 3,3 Гц, 1H), 2,04–1,89 (м, 2H), 1,41 (дд, J = 4,6, 1,8 Гц, 2H).</p>

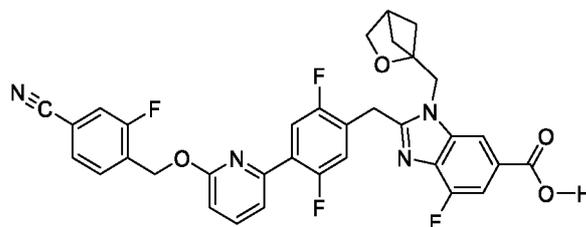
645	 <p>ES/MS (m/z) 612,6; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,74 (дд, J = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 8,59 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 10,4, 6,1 Гц, 1H), 7,86–7,73 (м, 2H), 7,73–7,58 (м, 3H), 7,58–7,41 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,00 (к, J = 3,3, 2,9 Гц, 1H), 2,09 (ддд, J = 5,0, 3,3, 1,8 Гц, 2H), 1,44 (дд, J = 4,6, 1,8 Гц, 2H).</p>
646	 <p>ES/MS (m/z) 636,7; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,23 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,92 – 7,83 (м, 2H), 7,83 – 7,62 (м, 3H), 7,51 (дд, J = 7,5, 0,7 Гц, 1H), 7,45 – 7,29 (м, 3H), 6,95 – 6,46 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,94 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 1,95 (ддд, J = 4,9, 3,2, 1,7 Гц, 2H), 1,40 (дд, J = 4,6, 1,8 Гц, 2H).</p>
647	 <p>ES/MS (m/z) 618,6; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,59 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,02 – 7,88 (м, 2H), 7,88 – 7,72 (м, 2H), 7,68 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62–7,44 (м, 2H), 7,44–7,24 (м, 2H), 6,95–6,61 (м, 2H), 5,63 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 2,99 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 2,07 (ддд, J = 5,0, 3,2, 1,7 Гц, 2H), 1,44 (дд, J = 4,6, 1,8 Гц, 2H).</p>

648



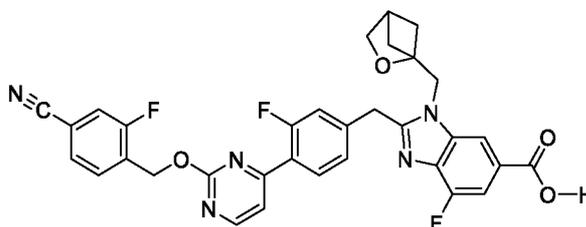
ES/MS (m/z) 610,8;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,23 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,89 – 7,81 (м, 2H), 7,77 (дд,  $J = 8,2, 7,5$  Гц, 1H), 7,73 (дд,  $J = 11,1, 1,2$  Гц, 1H), 7,68 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,42–7,29 (м, 3H), 6,98–6,52 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 5,13 (кд,  $J = 7,4, 2,5$  Гц, 1H), 4,83 – 4,56 (м, 5H), 4,49 (дт,  $J = 9,2, 6,0$  Гц, 1H), 2,78 (дтт,  $J = 11,5, 8,2, 6,1$  Гц, 1H), 2,49 (дтт,  $J = 11,5, 9,2, 7,2$  Гц, 1H).

649

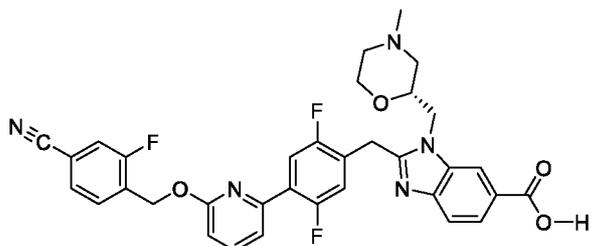
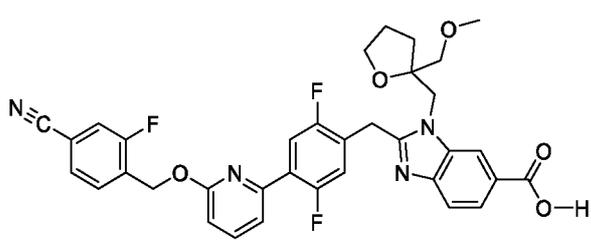


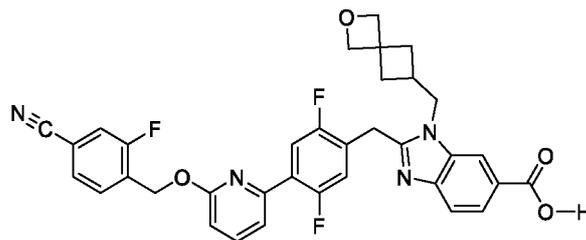
ES/MS (m/z) 629,6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,22 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,88 – 7,65 (м, 4H), 7,65 – 7,41 (м, 3H), 7,21 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 7,01–6,83 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,95 (т,  $J = 3,3$  Гц, 1H), 1,97 (ддд,  $J = 6,7, 3,3, 1,8$  Гц, 2H), 1,40 (дд,  $J = 4,6, 1,8$  Гц, 2H).

650



ES/MS (m/z) 612,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,65 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,24 – 8,05 (м, 2H), 7,79 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,73 – 7,54 (м, 3H), 7,42 – 7,19 (м, 2H), 5,70 (д,  $J = 9,9$  Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 1,92 (с, 2H), 1,46 – 1,30 (м, 3H).

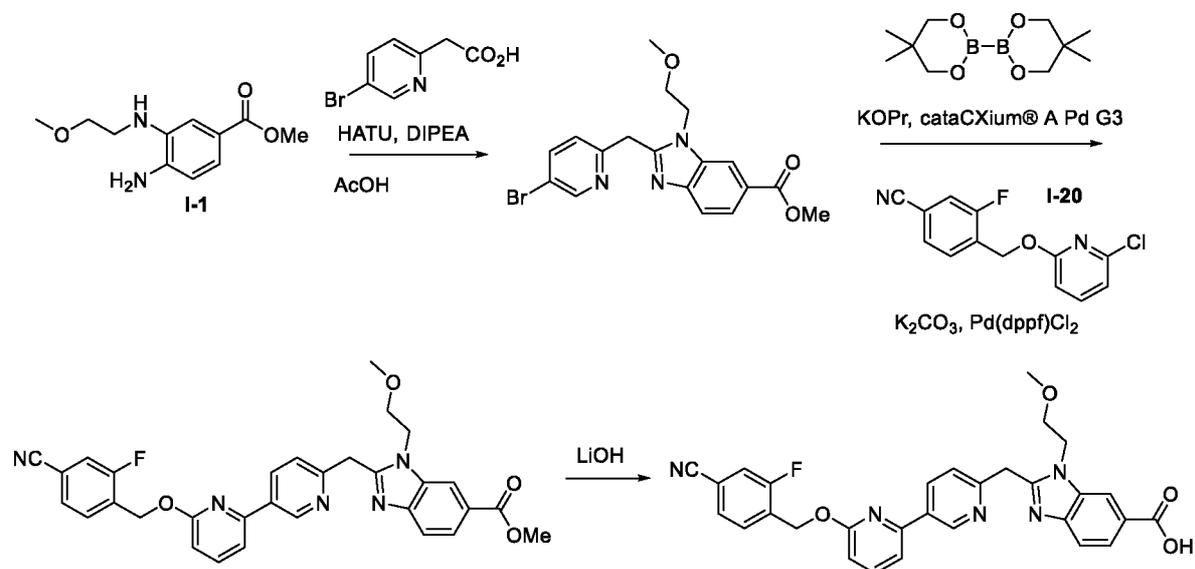
651	 <p>ES/MS (m/z) 628,6; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 – 8,36 (м, 1H), 8,12 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,90 – 7,80 (м, 1H), 7,80 – 7,69 (м, 3H), 7,64 – 7,52 (м, 3H), 7,26 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,79 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 15,6, 8,4 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,24 (с, 1H), 4,12 (дд, J = 13,4, 3,5 Гц, 1H), 3,91–3,61 (м, 2H), 3,57–3,41 (м, 1H), 3,27–3,03 (м, 2H), 3,06–2,92 (м, 3H).</p>
652	 <p>ES/MS (m/z) 643,6; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 – 8,56 (м, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (ддд, J = 14,2, 9,5, 6,9 Гц, 2H), 7,73 (дкв, J = 6,7, 3,4 Гц, 2H), 7,69–7,54 (м, 3H), 7,29 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,84 – 4,65 (м, 3H), 4,54 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,03 – 3,84 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,24 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 3,17–3,05 (м, 1H), 2,27–2,11 (м, 1H), 2,01 (с, 1H), 1,99–1,82 (м, 2H).</p>



ES/MS (m/z) 625,6; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,54 – 8,45 (м, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,88 – 7,68 (м, 4H), 7,67 – 7,52 (м, 3H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (дт, J = 8,2, 1,1 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,68 (д, J = 6,3 Гц, 4H), 4,64 – 4,50 (м, 3H), 2,66 (х, J = 8,1 Гц, 1H), 2,46 – 2,30 (м, 2H), 2,16 (тд, J = 9,3, 2,9 Гц, 2H), 2,07 – 1,89 (м, 1H).

**Пример 20. 2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-метил-фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 2**



**Метил-2-[(5-бром-2-пиридил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-**

**карбоксилат:** 2-(5-бром-2-пиридил)уксусная кислота (220 мг, 1, 02 ммоль), метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (208 мг, 0, 93 ммоль), о-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (458 мг, 1, 20 ммоль),

5 диизопропилэтиламин (0, 81 мл, 4, 63 ммоль) и DCM (3 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. По завершении органическую часть промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (2×5 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Полученный

неочищенный остаток растворяли в уксусной кислоте (1 мл), нагревали при 60 °С в течение 2 ч, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 404. 9 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-{{4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-**

5 **метилфенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат:** К раствору метил-2-[(4-бром-3-метилфенил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (200 мг, 0, 50 ммоль) в 2-Ме-THF (10 мл) добавляли пропионат калия (166 мг, 1, 48 ммоль), бис(неопентилгликолято)дибор (145 мг, 0, 64 ммоль) и cataCXium® A Pd G3 (25, 2 мг, 0, 035 ммоль). Полученную смесь дегазировали аргоном, герметизировали и  
10 нагревали при 100 °С в течение 2 ч. Пропионат калия (166 мг, 1, 48 ммоль), бис(неопентилгликолято)дибор (145 мг, 0, 64 ммоль) и cataCXium® A Pd G3 (25, 2 мг, 0, 0,35 ммоль) снова добавляли, смесь дегазировали аргоном, герметизировали и возвращали до 100 °С нагреванием в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, при которой карбонат калия (1 М водный раствор, 1, 48 мл, 1, 48 ммоль), 4-  
15 [(6-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-20) (195 мг, 0, 74 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (25, 3 мг, 0, 0,35 ммоль). Полученную смесь дегазировали аргоном, герметизировали и нагревали при 100 °С в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали  
20 рассолом (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны/MeOH) с получением необходимого продукта: ES/MS: 552. 6 (M+H<sup>+</sup>).

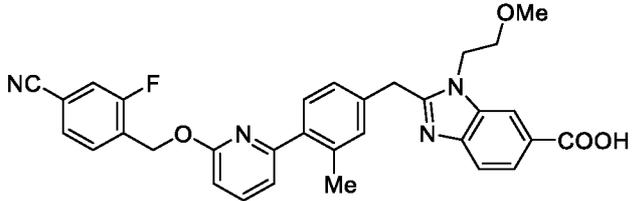
2-{{4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-метил-  
фенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота кислота (пример 20):  
Метил-2-{{4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-метилфенил]метил}-3-(2-  
25 метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат растворяли в ацетонитриле (2 мл), после чего LiOH (8. 5 мг, 0, 36 ммоль) в виде раствора в воде (0, Добавляли 5 мл и перемешивали полученную смесь при 60 °С в течение 1 ч. Смесь доводили до pH 5 с использованием лимонной кислоты (5% водного раствора) и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над  
30 MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0, 1% TFA) с получением продукта в виде трифторацетатной соли: ES/MS: 538. 4 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9. 11 (дд, J = 2. 3, 0. 7 Гц, 1H), 8. 42 (дд, J = 8. 2, 2. 3 Гц, 1H), 8. 04–7. 98 (м, 1H), 7. 95 (дд, J = 8. 6, 1. 4 Гц, 1H), 7. 89 (д, J = 8. 6 Гц, 1H), 7. 82–7. 73 (м, 2H), 7. 66 (т, J = 7. 5 Гц, 1H), 7. 47 (дд, J = 7. 9, 1. 5 Гц, 1H), 7. 42 (дд, J

= 7.5, 0.7 Гц, 1H), 7.39 (дд, J = 9.3, 1.5 Гц, 1H), 6.89 (дд, J = 8.2, 0.6 Гц, 1H), 5.61 (с, 2H), 5.07 (с, 2H), 4.71 (т, J = 4.8 Гц, 2H), 3.77 (т, J = 4.9 Гц, 2H), 3.31 (с, 3H).

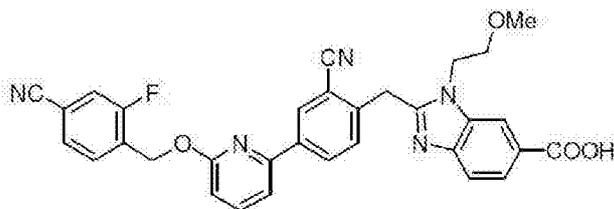
**Примеры 21-22, 369, 378, 388, 398, 400-401, 403, 405-406, 517, 536-537 и 654-659.**

**Соединения, полученные способом 2**

5 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 2, включают следующие примеры.

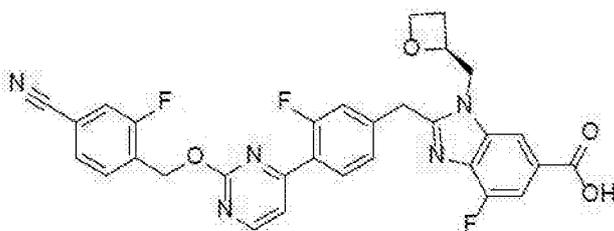
Пример	Структура/название/характеристика
21	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 551, 5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 8.44 (дд, J = 1.5, 0.7 Гц, 1H), 8.14 (дд, J = 8.6, 1.5 Гц, 1H), 7.84 (дд, J = 8.7, 0.7 Гц, 1H), 7.81 (дд, J = 8.3, 7.4 Гц, 1H), 7.73 - 7.62 (м, 1H), 7.62 - 7.47 (м, 2H), 7.41 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.27 (дд, J = 10.3, 2.6 Гц, 2H), 7.13 (дд, J = 7.4, 0.7 Гц, 1H), 6.89 (дд, J = 8.3, 0.7 Гц, 1H), 5.53 (т, J = 0.9 Гц, 2H), 4.69 - 4.44 (м, 4H), 3.71 (дд, J = 5.5, 4.5 Гц, 2H), 3.26 (с, 3H), 2.29 (с, 3H).</p>

22



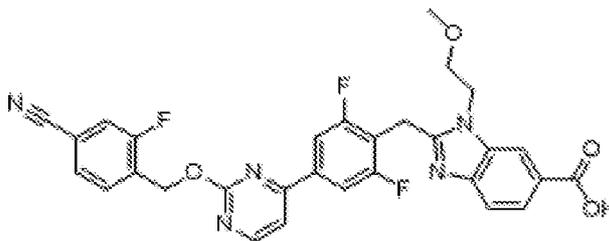
2-(2-циано-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 562, 5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.46 (д, J = 2.5 Гц, 2H), 8.34 (дд, J = 8.2, 2.0 Гц, 1H), 8.23 - 8.10 (м, 1H), 7.86 (к, J = 7.6 Гц, 1H), 7.80 - 7.68 (м, 3H), 7.68 - 7.52 (м, 3H), 6.95 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 5.68 (д, J = 9.1 Гц, 2H), 4.86 - 4.72 (м, 3H), 4.02 (т, J = 5.2 Гц, 1H), 3.83 (т, J = 4.9 Гц, 1H), 3.50 (п, J = 1.6 Гц, 1H), 3.34 (с, 3H), 1.96 (с, 1H).

369



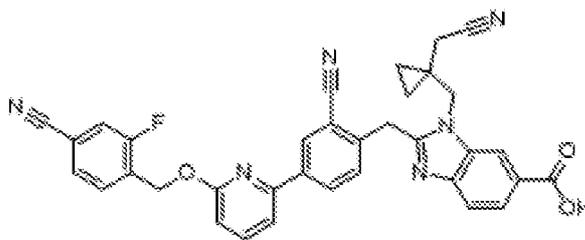
(S)-2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 586,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,05 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,99 - 7,89 (м, 2H), 7,84 - 7,71 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 7,45 - 7,27 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,99 (дт, J = 9,9, 5,0 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,59 - 4,42 (м, 4H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,74 - 2,59 (м, 1H), 2,44 - 2,24 (м, 1H).

378



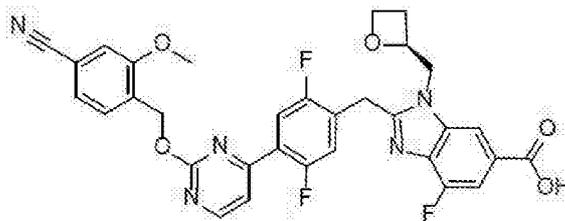
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  574,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,61 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 9,03 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,86–8,69 (м, 4H), 8,65–8,53 (м, 3H), 8,36 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,46 (с, 2H), 5,46 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,54 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,05 (с, 3H).

388



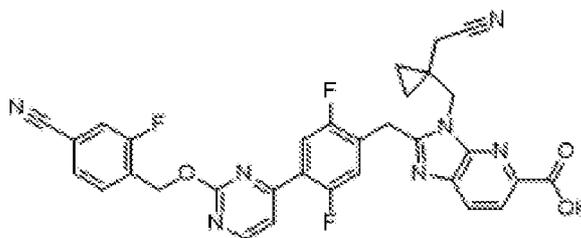
2-(2-циано-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1-цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо [d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  597,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,51 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 8,43 – 8,35 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,91 (т,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,77 (дт,  $J = 16,9$ , 8,3 Гц, 4H), 7,67 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 2,70 (с, 2H), 0,85-0,65 (м, 4H).

398



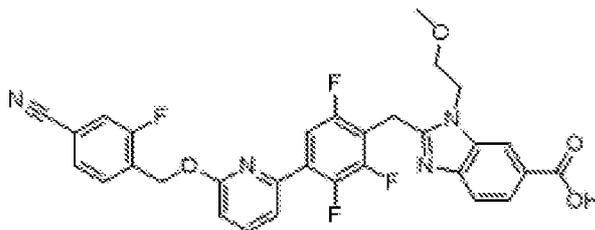
(S)-2-(4-(2-((4-циано-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 616,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,77 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,2, 6,2 Гц, 1H), 7,71 – 7,56 (м, 3H), 7,56 – 7,40 (м, 3H), 5,54 (с, 2H), 5,08 (к, J = 7,8, 7,1 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,74 – 4,43 (м, 4H), 4,35 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,78 – 2,63 (м, 1H), 2,39 (к, J = 9,5, 8,6 Гц, 1H).

400



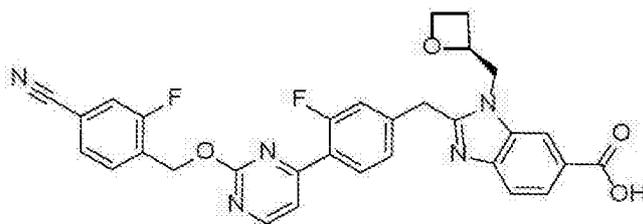
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS m/z 610,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,79 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,03 – 7,86 (м, 3H), 7,84 – 7,71 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 11,6, 5,9 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 2,79 (с, 2H), 1,06 (т, J = 3,1 Гц, 2H), 0,75 – 0,62 (м, 2H).

401



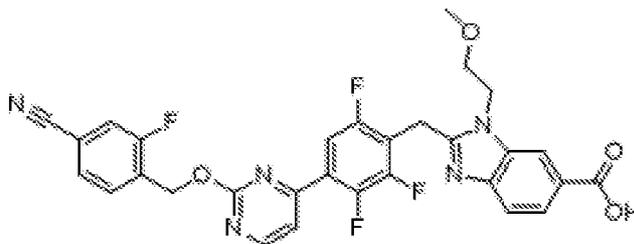
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  591,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,23 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,02 – 7,89 (м, 2H), 7,80 – 7,71 (м, 2H), 7,69 – 7,50 (м, 5H), 7,05 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,66 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,73 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H).

403



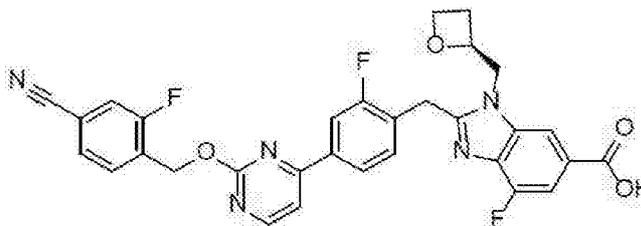
(S)-2-(4-(2-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 568,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,34 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,06 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,98 – 7,92 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,82 – 7,73 (м, 2H), 7,68 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,59 (дд,  $J = 5,2, 2,0$  Гц, 1H), 7,48–7,35 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 5,01 (тт,  $J = 7,2, 4,1$  Гц, 1H), 4,80 (дд,  $J = 15,4, 7,4$  Гц, 1H), 4,72 – 4,56 (м, 3H), 4,55 – 4,42 (м, 1H), 4,38 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,75 – 2,61 (м, 1H), 2,47 – 2,31 (м, 1H).

405



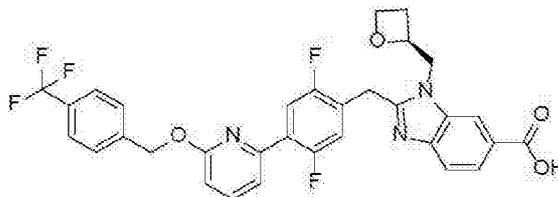
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,3,6-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  592,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,84 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,95 (дд,  $J = 10,0, 1,4$  Гц, 1H), 7,84 – 7,73 (м, 4H), 7,70 (дд,  $J = 5,1, 1,8$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,67 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,73 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,24 (с, 3H).

406



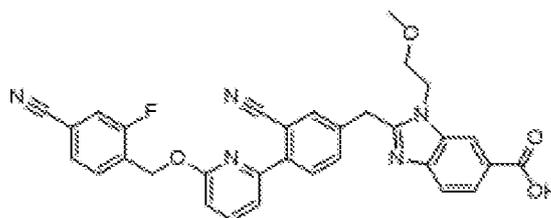
(S)-2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  586,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,07 (с, 1H), 8,74 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,09 – 7,99 (м, 2H), 7,94 (дд,  $J = 10,0, 1,4$  Гц, 1H), 7,83 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,82 – 7,71 (м, 2H), 7,58 – 7,46 (м, 2H), 5,63 (с, 2H), 5,05 (кд,  $J = 7,1, 2,6$  Гц, 1H), 4,78 (дд,  $J = 15,5, 7,1$  Гц, 1H), 4,71 – 4,59 (м, 1H), 4,59 – 4,45 (м, 3H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,79 – 2,63 (м, 1H), 2,37 (дддд,  $J = 14,3, 9,6, 8,3, 4,2$  Гц, 1H).

517



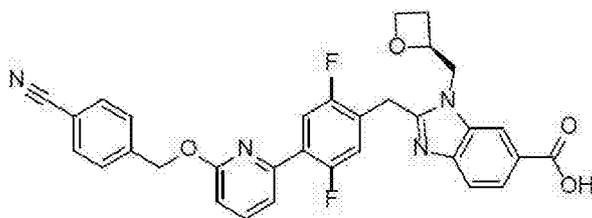
(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(трифторметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  610,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,55 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,89 – 7,75 (м, 3H), 7,68 (с, 4H), 7,56 (дд,  $J = 7,4, 1,8$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,26 (кд,  $J = 7,3, 2,4$  Гц, 1H), 4,96 (дд,  $J = 15,5, 7,5$  Гц, 1H), 4,85–4,62 (м, 5H), 4,53 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,96–2,78 (м, 1H), 2,58 (ддт,  $J = 9,0, 7,0, 4,7$  Гц, 1H).

526



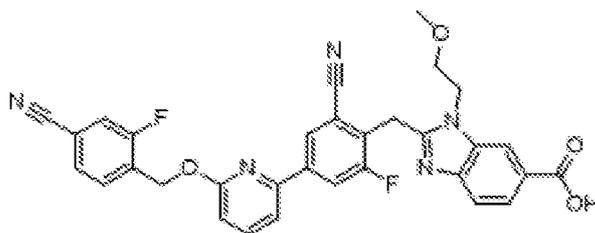
2-(3-циано-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  562,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,57 (дд,  $J = 1,5, 0,7$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 8,01 – 7,95 (м, 2H), 7,91 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), дд,  $J = 8,3, 7,4$  Гц, 1H), 7,84 – 7,69 (м, 3H), 7,63 – 7,47 (м, 3H), 7,02 (дд,  $J = 8,3, 0,6$  Гц, 1H), 5,73 (т,  $J = 0,9$  Гц, 2H), 4,84–4,75 (м, 4H), 3,85 (дд,  $J = 5,4, 4,4$  Гц, 2H), 3,34–3,32 (м, 3H).

536



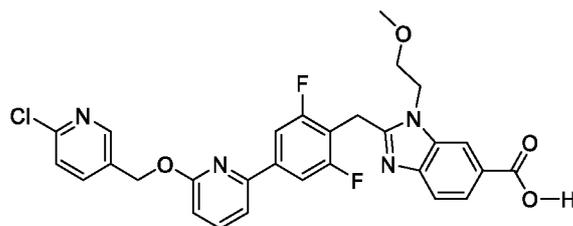
(S)-2-(4-(6-((4-цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 567,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,27 – 8,15 (м, 1H), 7,79 (ддд,  $J = 24,7, 14,2, 7,9$  Гц, 4H), 7,66 (д,  $J = 7,9$  Гц, 3H), 7,60-7,51 (м, 1H), 7,36 (дд,  $J = 11,2, 5,9$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,26 (кд,  $J = 7,4, 2,6$  Гц, 1H), 4,99 (дд,  $J = 15,5, 7,5$  Гц, 1H), 4,88 – 4,75 (м, 3H), 4,70 (ддд,  $J = 13,7, 9,0, 5,0$  Гц, 1H), 4,54 (дт,  $J = 9,1, 5,7$  Гц, 1H), 2,87 (дтд,  $J = 13,9, 8,0, 6,8, 4,0$  Гц, 1H), 2,69–2,44 (м, 1H).

537



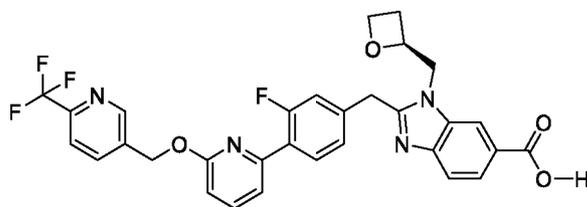
2-(2-циано-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-6-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  580,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,23 (с, 1H), 8,10 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,86 (д,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 7,79 (дд,  $J = 8,3, 7,4$  Гц, 1H), 7,68 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,57 (д,  $J = 10,4$  Гц, 1H), 7,52 – 7,38 (м, 3H), 6,95 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,59 (т,  $J = 4,8$  Гц, 2H), 3,82 (т,  $J = 4,7$  Гц, 2H), 3,33 (с, 3H).

654



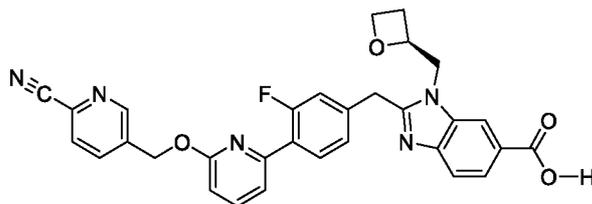
ES/MS (m/z) 565,42; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,96 (ддд, J = 19,4, 8,4, 2,0 Гц, 2H), 7,87–7,71 (м, 3H), 7,64–7,53 (м, 2H), 7,48 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,62 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,18 (ддд, J = 12,2, 8,9, 3,7 Гц, 2H), 3,56 (дд, J = 11,8, 2,8 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H).

655



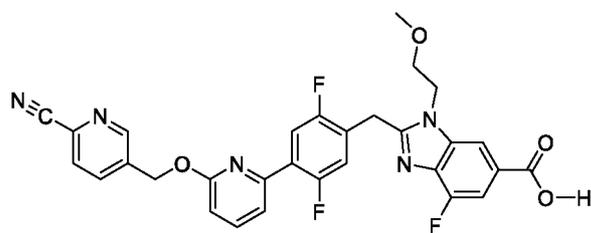
ES/MS (m/z) 593,37; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,94 – 8,71 (м, 1H), 8,19 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 8,06 – 7,83 (м, 3H), 7,69 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,47 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 12,0, 1,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,17 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 – 4,53 (м, 3H), 4,52–4,26 (м, 3H), 3,85–3,71 (м, 1H), 2,74 (дтд, J = 11,5, 8,0, 5,9 Гц, 1H), 2,41 (ддт, J = 11,4, 9,0, 7,2 Гц, 1H).

656



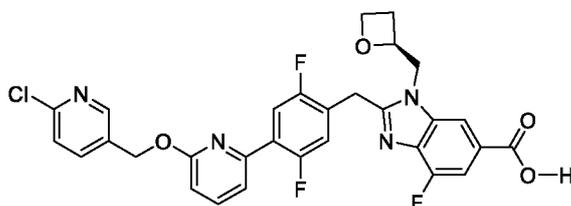
ES/MS (m/z) 550,29;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,84 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,10 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 8,01 – 7,78 (м, 3H), 7,78 – 7,60 (м, 2H), 7,47 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,22 – 7,06 (м, 2H), 6,82 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,23–5,03 (м, 2H), 4,74–4,49 (м, 2H), 4,49–4,26 (м, 2H), 3,87–3,58 (м, 2H), 2,83–2,64 (м, 1H), 2,51 – 2,30 (м, 1H).

657



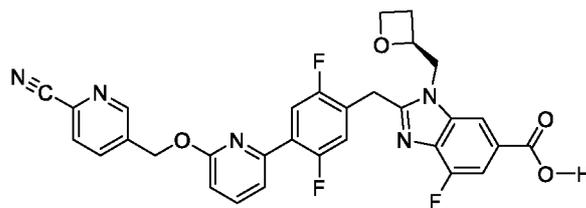
ES/MS (m/z) 574,31;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,85 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,11 (дт,  $J = 4,3, 2,5$  Гц, 2H), 7,89 (дд,  $J = 8,0, 0,8$  Гц, 1H), 7,86 – 7,70 (м, 2H), 7,65 (дд,  $J = 11,3, 1,2$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,3, 1,6$  Гц, 1H), 7,14 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,56 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,80 – 3,62 (м, 3H), 3,26 (с, 3H).

658



ES/MS (m/z) 595,17;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,55 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 – 7,61 (м, 4H), 7,49 (дд,  $J = 7,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,15 (дд,  $J = 11,3, 6,0$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,23 – 5,11 (м, 1H), 4,77 – 4,31 (м, 6H), 4,19 (ддд,  $J = 11,8, 7,8, 4,2$  Гц, 0H), 3,89 – 3,59 (м, 3H), 2,87 – 2,70 (м, 1H), 2,51 – 2,31 (м, 1H).

659



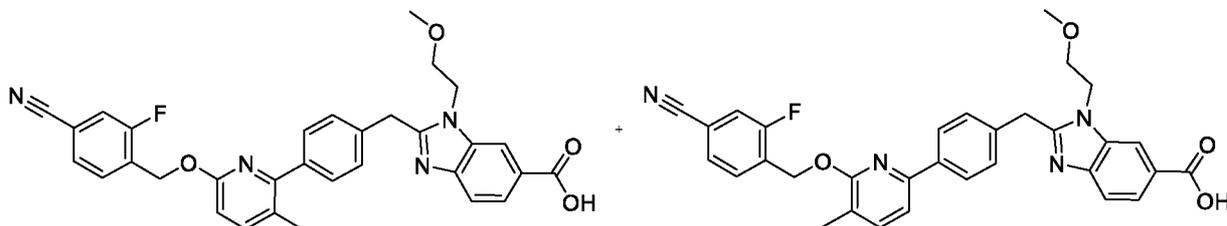
ES/MS (m/z) 586,55;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,90–8,79 (м, 1H), 8,20 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,12 (дд,  $J = 8,0, 2,1$  Гц, 1H), 7,94–7,63 (м, 4H), 7,55 (дд,  $J = 7,1, 1,6$  Гц, 1H), 7,21 (дд,  $J = 11,5, 6,0$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,17 (кд,  $J = 7,2, 2,5$  Гц, 1H), 4,80–4,34 (м, 6H), 3,94 (гепт,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 2,91–2,74 (м, 1H), 2,49 (ддт,  $J = 11,5, 9,1, 7,1$  Гц, 1H).

**Пример 23. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3-метилпиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и**

**Пример 24. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-метилпиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

5

**Способ 3**

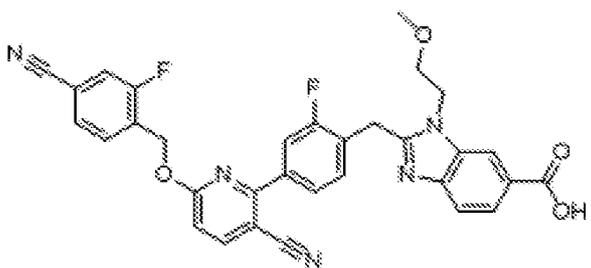
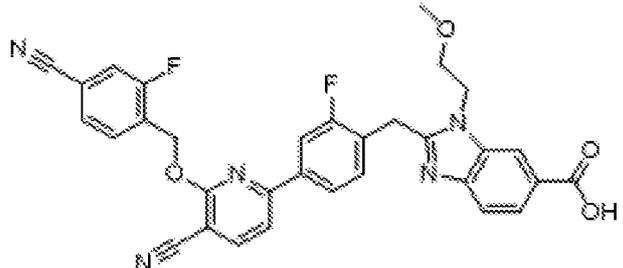


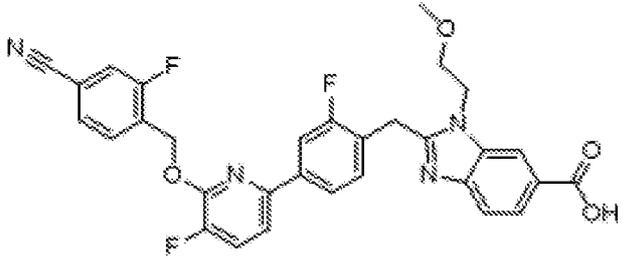
Следовали **процедуре 1**, начиная со смеси промежуточных соединений **I-2** и **I-3**, с получением сырой смеси конечных продуктов, которую очищали ОФ-ВЭЖХ (10-63. 8% 0, 1% TFA-ACN в 0, 1% воды TFA, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-S18 110 Ангстрем, 250 x 21 2 мм) с получением двух указанного в заголовке пика 1 (пика 1) (**Пример 23**) и пика 2 (**Пример 24**). Структуры назначали произвольно. Пик 1 (**пример 23**): ES/MS m/z: 551. 6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8. 62–8. 59 (м, 1H), 8. 27 (дд,  $J = 8. 6, 1. 4$  Гц, 1H), 7. 82 (д,  $J = 8. 6$  Гц, 1H), 7. 74–7. 64 (м, 2H), 7. 63–7. 55 (м, 4H), 7. 51–7. 46 (м, 2H), 6. 85 (д,  $J = 8. 3$  Гц, 1H), 5. 52 (с, 2H), 4. 84 (т,  $J = 5. 0$  Гц, 2H), 4. 79 (с, 2H), 3. 83–3. 78 (м, 2H), 2. 33 (с, 3H); Пик 2 (**пример 24**): ES/MS m/z: 551. 5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8. 50–8. 47 (м, 1H), 8. 18 (дд,  $J = 8. 6, 1. 4$  Гц, 1H), 8. 08–8. 02 (м, 2H), 7. 77 (д,  $J = 8. 6$  Гц, 1H), 7. 73 (т,  $J = 7. 6$  Гц, 1H), 7. 65–7. 55 (м, 3H), 7. 44 (дд,  $J$

= 10.0, 7.8 Гц, 3H), 5.69 (с, 2H), 4.70 (т, J = 5.0 Гц, 2H), 4.67 (с, 2H), 3.74 (т, J = 5.0 Гц, 2H), 3.30 (с, 3H), 2.31 (с, 3H).

### Примеры 81 и 86-87. Соединения, полученные способом 3

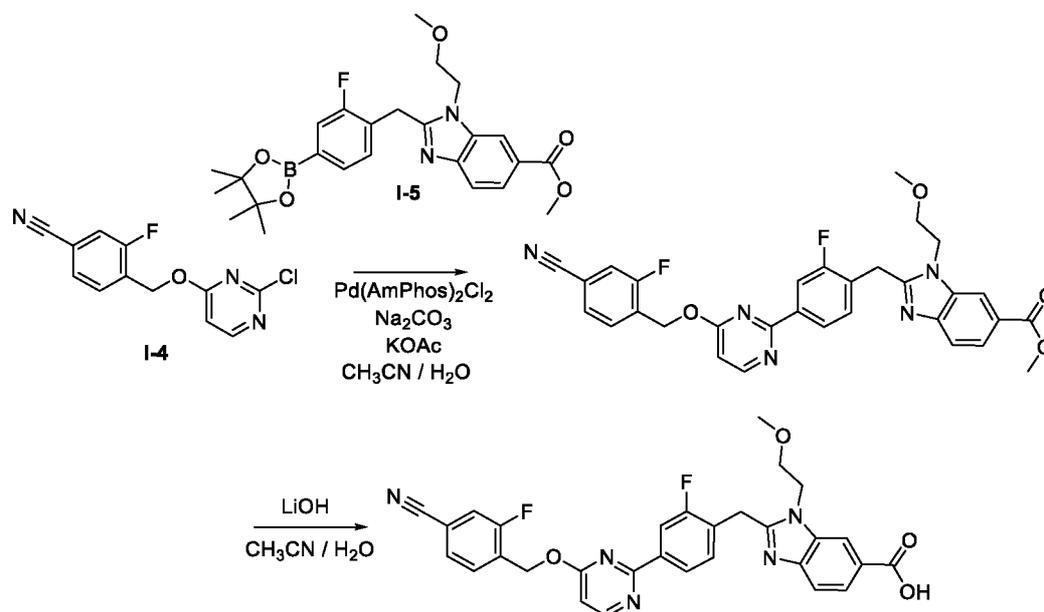
5 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 3, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
81	 <p>2-(4-(3-циано-6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 580,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (с, 1H), 8,18 – 8,14 (м, 2H), 7,84 (дд, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,78 – 7,71 (м, 3H), 7,65 – 7,53 (м, 3H), 7,08 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,77 – 4,72 (м, 4H), 3,79 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).</p>
86	 <p>2-(4-(5-циано-6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 580,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (с, 1H), 8,22 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,21 – 8,16 (м, 1H), 8,03 – 7,95 (м, 2H), 7,83 – 7,73 (м, 3H), 7,68 – 7,61 (м, 2H), 7,55 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,79 – 4,70 (м, 4H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
87	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 573,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,83 (м, 2H), 7,81 – 7,73 (м, 2H), 7,69 – 7,56 (м, 4H), 7,49 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,78 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,81 (т, J = 4,8 Гц, 2H).</p>

**Пример 25. 2-{{4-[4-[(4-циано-2-фторфенил) метокси] пиримидин-2-ил]-2-фторфенил метил}-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 4**



**Метил-2-{{4-[4-[(4-циано-2-фторфенил) метокси] пиримидин-2-ил]-2-фторфенил метил}-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат** В сосуд для микроволновой обработки добавляли метил-2-{{2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил метил}-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (I-5)

(79. 1 мг, 0, 169 ммоль), 4-[(2-хлорпиримидин-4-ил) оксиметил]-3-фторбензонитрила (I-4) (40. 5 мг, 0, 154 ммоль), бис (ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин) дихлорпалладий(II) (8) (8. 7 мг, 0, 0123 ммоль), карбонат натрия (48. 8 мг, 0, 461 ммоль) и ацетат калия (30, 2 мг, 0, 307 ммоль). Ацетонитрил (1. 0 мл) и воды (0, Добавляли 50 мл, аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 120 °С в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS m/z: 570. 5 (M+H<sup>+</sup>).

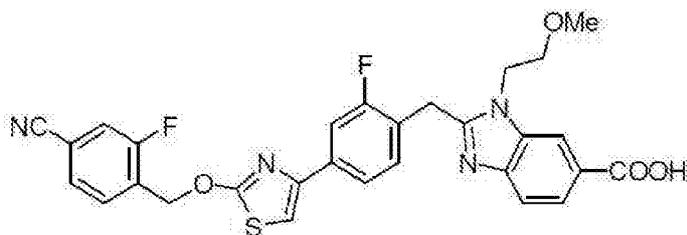
10 **2-{[4-[4-[(4-циано-2-фторфенил) метокси] пиримидин -2-ил]-2-фторфенил] метил}-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоновая кислота:** К смеси метил-2-{[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-1-пиперидил] метил}-3-метилбензимидазол-5-карбоксилата (74. 0 мг, 0, 144 ммоль) в ацетонитриле (3, 4 мл) и воды (1, 2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (16, 1 мг, 0, 383 ммоль) и смесь нагревали до 60 °С в течение 90 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 5% водной лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-54, 18% 0, 1% TFA-ACN в 0, 1% TFA-вода, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250 x 21 2 мм) с получением целевого соединения примера 25. ES/MS m/z: 556. 6 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8. 64 (д, J = 5. 8 Гц, 1H), 8. 59 (с, 1H), 8. 31 (дд, J = 8. 1, 1. 7 Гц, 1H), 8. 25 (дд, J = 8. 6, 1. 4 Гц, 1H), 8. 22 (дд, J = 11. 4, 1. 7 Гц, 1H), 7. 82–7. 74 (м, 2H), 7. 68–7. 55 (м, 3H), 6. 95 (д, J = 5. 8 Гц, 1H), 5. 75 (с, 2H), 4. 87–4. 80 (м, 4H), 3. 84 (т, J = 4. 8 Гц, 2H), 3. 33 (с, 3H).

25 **Примеры 26-31, 80, 88, 90, 112-113, 116,118, 122, 159-160, 436 и 660-661. Соединения, полученные способом 4**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 4, включают следующие примеры.

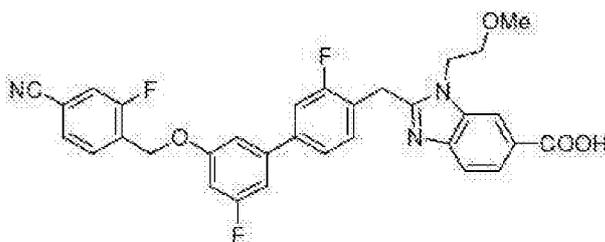
Пример	Структура/название/характеристика
--------	-----------------------------------

26

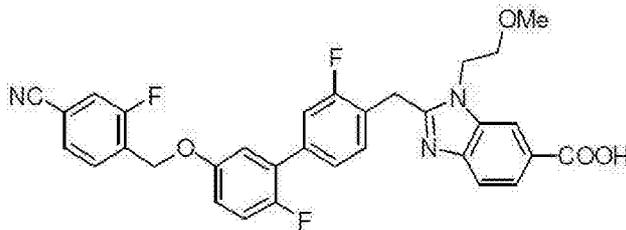


2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)тиазол-4-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  561, 5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.24 (д,  $J = 1.5$  Гц, 1H), 7.96 (дд,  $J = 9.9, 1.5$  Гц, 1H), 7.89 - 7.81 (м, 2H), 7.78 (дд,  $J = 7.9, 1.5$  Гц, 1H), 7.74 - 7.67 (м, 2H), 7.65 - 7.59 (м, 2H), 7.39 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 5.68 (с, 2H), 4.59 (т,  $J = 5.1$  Гц, 2H), 4.44 (с, 2H), 3.66 (т,  $J = 5.1$  Гц, 2H), 3.20 (с, 3H).

27

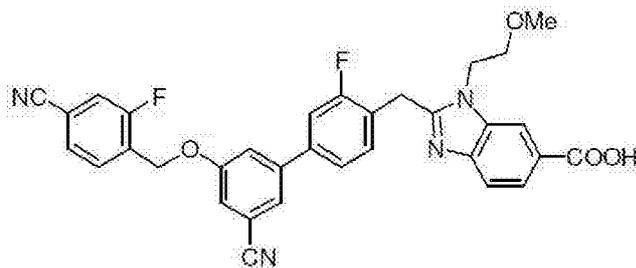


2-(3'-(4-циано-2-фторбензил)окси)-3,5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  572, 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.56 (с, 1H), 8.23 (дд,  $J = 8.6, 1.4$  Гц, 1H), 7.83 - 7.76 (м, 2H), 7.68 - 7.62 (м, 2H), 7.61 - 7.49 (м, 3H), 7.19 - 7.14 (м, 1H), 7.13 - 7.06 (м, 1H), 6.94 - 6.87 (м, 1H), 5.33 (с, 2H), 4.81 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H), 4.77 (с, 2H), 3.83 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H).



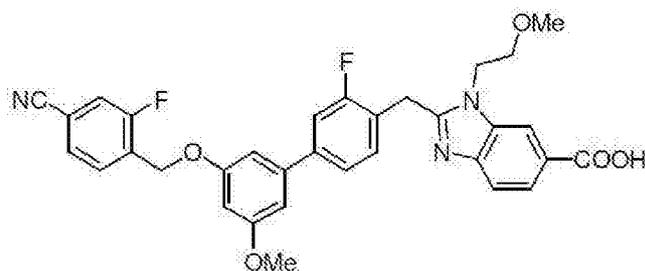
2-(5'-(4-циано-2-фторбензил)окси)-2', 3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)  
метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  
ES/MS  $m/z$  572, 4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.56 (с, 1H), 8.26 - 8.20  
(м, 1H), 7.82 - 7.75 (м, 2H), 7.67 - 7.61 (м, 2H), 7.56 - 7.45 (м, 3H), 7.24 -  
7.15 (м, 2H), 7.14 - 7.06 (м, 1H), 5.29 (с, 2H), 4.83 - 4.80 (м, 2H), 4.78 (с,  
2H), 3.83 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H).

29



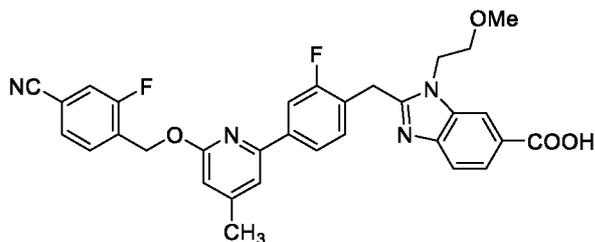
2-(3'-циано-5'-(4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  
 ES/MS  $m/z$  579, 7;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.54 - 8.51 (м, 1H), 8.20 (дд,  $J = 8.6, 1.4$  Гц, 1H), 7.81 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.76 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.70 (т,  $J = 1.5$  Гц, 1H), 7.68 - 7.58 (м, 5H), 7.57 - 7.51 (м, 1H), 7.50 - 7.46 (м, 1H), 5.38 (с, 2H), 4.78 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H), 4.75 (с, 2H), 3.85 - 3.79 (м, 2H).

30



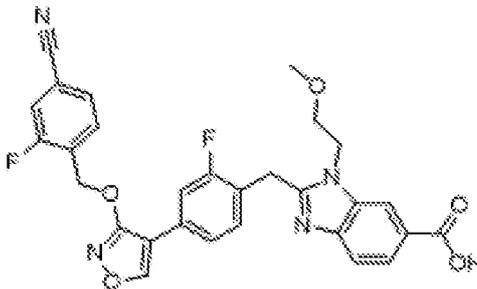
2-(3'-(4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  
 ES/MS  $m/z$  584, 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.58 - 8.54 (м, 1H), 8.23 (дд,  $J = 8.6, 1.4$  Гц, 1H), 7.83 - 7.76 (м, 2H), 7.67 - 7.61 (м, 2H), 7.58 - 7.47 (м, 3H), 6.92 - 6.84 (м, 2H), 6.67 (т,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 5.31 (с, 2H), 4.81 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H), 4.76 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.82 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H).

31



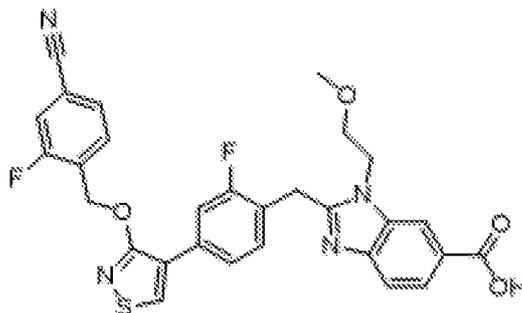
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-4-метилпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  569, 7;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.60 - 8.57 (м, 1H), 8.25 (дд,  $J = 8.6, 1.4$  Гц, 1H), 7.95 - 7.86 (м, 2H), 7.79 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.72 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.63 - 7.55 (м, 2H), 7.52 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.44 (с, 1H), 6.79 - 6.75 (м, 1H), 5.63 (с, 2H), 4.85 - 4.82 (м, 2H), 4.79 (с, 2H), 3.86 - 3.80 (м, 2H), 2.42 (с, 3H).

80



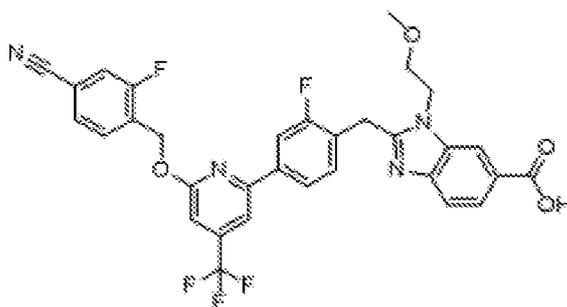
2-(4-(3-(4-циано-2-фторбензил)окси)изоксазол-4-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 545,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,93 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,17 - 8,12 (м, 1H), 7,79 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,69-7,62 (м, 2H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,40 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,70 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,77 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

88



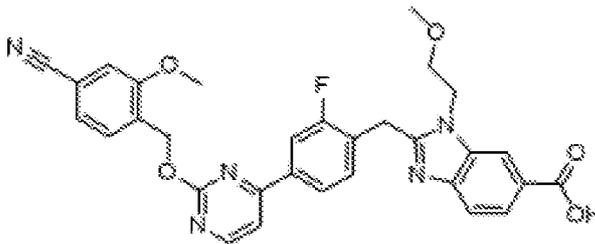
2-(4-(3-(4-циано-2-фторбензил)окси)изотиазол-4-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  561,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,03 (с, 1H), 8,53 – 8,50 (м, 1H), 8,20 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,78 – 7,72 (м, 2H), 7,67 – 7,58 (м, 4H), 7,45 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,77 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,79 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

90



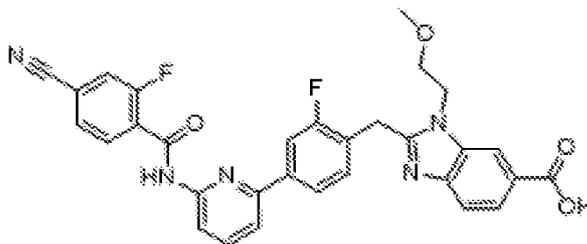
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  623,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,60 (с, 1H), 8,26 (дд,  $J = 8,5, 1,4$  Гц, 1H), 8,05 – 7,96 (м, 2H), 7,87 – 7,74 (м, 3H), 7,67 – 7,55 (м, 3H), 7,24 (с, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,82 (с, 3H), 3,84 (т,  $J = 4,8$  Гц, 2H), 3,37 (с, 2H).

112



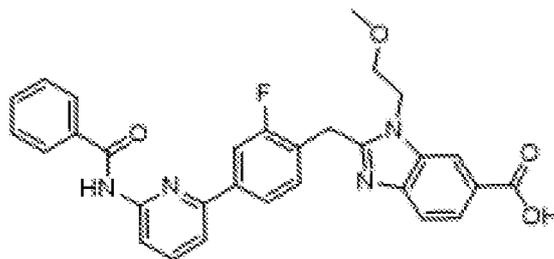
2-(4-(2-((4-циано-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 568,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,67 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 9,5 Гц, 2H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,72 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,79 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

113



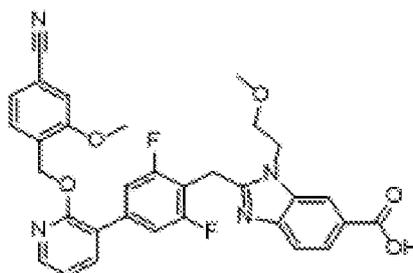
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензамидо) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 568,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  11,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,05 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,57 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,65 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).

116



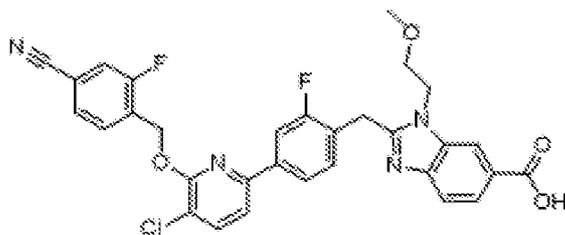
2-(4-(6-бензамидопиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  525,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  10,72 (с, 1H), 8,29 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 8,11 – 8,01 (м, 3H), 8,01 – 7,90 (м, 2H), 7,87 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,69 – 7,58 (м, 2H), 7,55 (дд,  $J = 8,2, 6,7$  Гц, 2H), 7,49 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,64 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,68 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 3,21 (с, 3H).

118



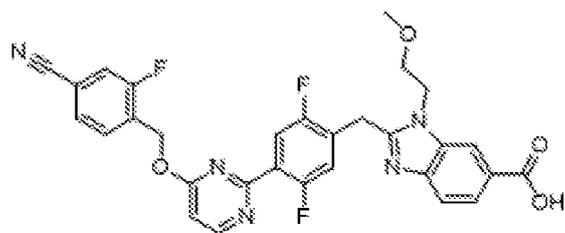
2-(4-(2-((4-циано-2-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  585,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,53 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,21 (дд,  $J = 9,9, 6,8, 1,6$  Гц, 2H), 7,88 (дд,  $J = 7,4, 1,8$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J = 10,5, 8,3$  Гц, 3H), 7,38 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,29 (дд,  $J = 7,7, 1,4$  Гц, 1H), 7,14 (дд,  $J = 7,4, 5,0$  Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,82 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,84 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

122



2-(4-(5-хлор-6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  589,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,28 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,97–7,93 (м, 1H), 7,93–7,81 (м, 3H), 7,77 (д,  $J = 4,7$  Гц, 2H), 7,72 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,47 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,63 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,21 (с, 3H).

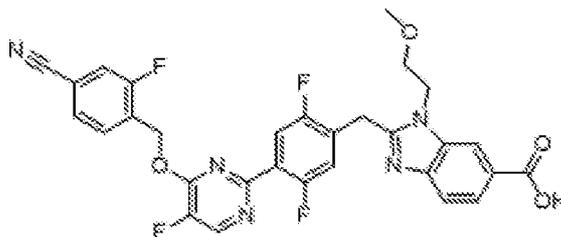
159



2-(4-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 574,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,65 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,52 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,90 (дд,  $J = 10,3, 6,1$  Гц, 1H), 7,82 – 7,69 (м, 2H), 7,69 – 7,55 (м, 2H), 7,44 – 7,32 (м, 1H), 6,98 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,81–4,72 (м, 4H), 3,82 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H).

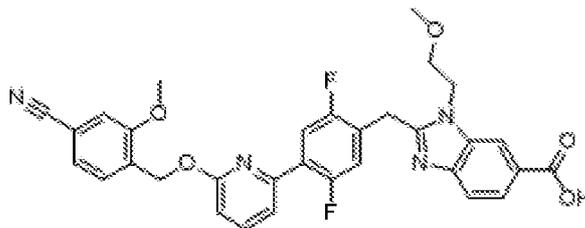
Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

160



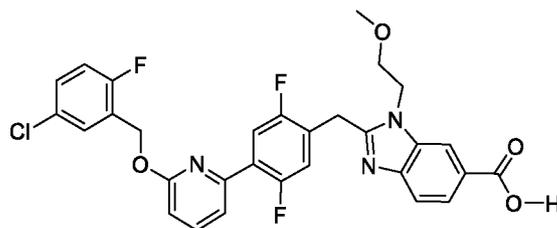
2-(4-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота; ES/MS  $m/z$  592,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,61 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,49 – 8,45 (м, 1H), 8,15 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,90 (дд,  $J = 10,4, 6,1$  Гц, 1H), 7,81–7,70 (м, 2H), 7,67–7,57 (м, 2H), 7,32 (дд,  $J = 10,9, 6,0$  Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,74 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,80 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

436



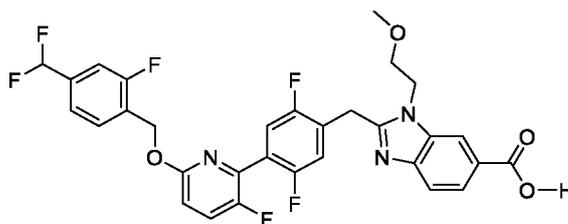
2-(4-(6-((4-циано-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  585,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,50 (с, 1H), 8,18 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,86 – 7,71 (м, 3H), 7,57 (дд,  $J = 7,7, 3,5$  Гц, 2H), 7,38 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,35 – 7,22 (м, 2H), 6,95 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,77 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,82 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

660



ES/MS  $m/z$  582;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,36 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,05 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,91 – 7,71 (м, 3H), 7,57 (ддд,  $J = 16,5, 6,9, 2,2$  Гц, 2H), 7,38 (ддд,  $J = 8,8, 4,4, 2,8$  Гц, 1H), 7,27 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,18 (т,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,58 (д,  $J = 5,0$  Гц, 4H), 3,75 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,26 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  -122,30 (ддд,  $J = 18,1, 11,8, 6,7$  Гц), -122,61 (дт,  $J = 10,3, 5,4$  Гц), -123,82 (ддд,  $J = 17,7, 10,8, 6,1$  Гц).

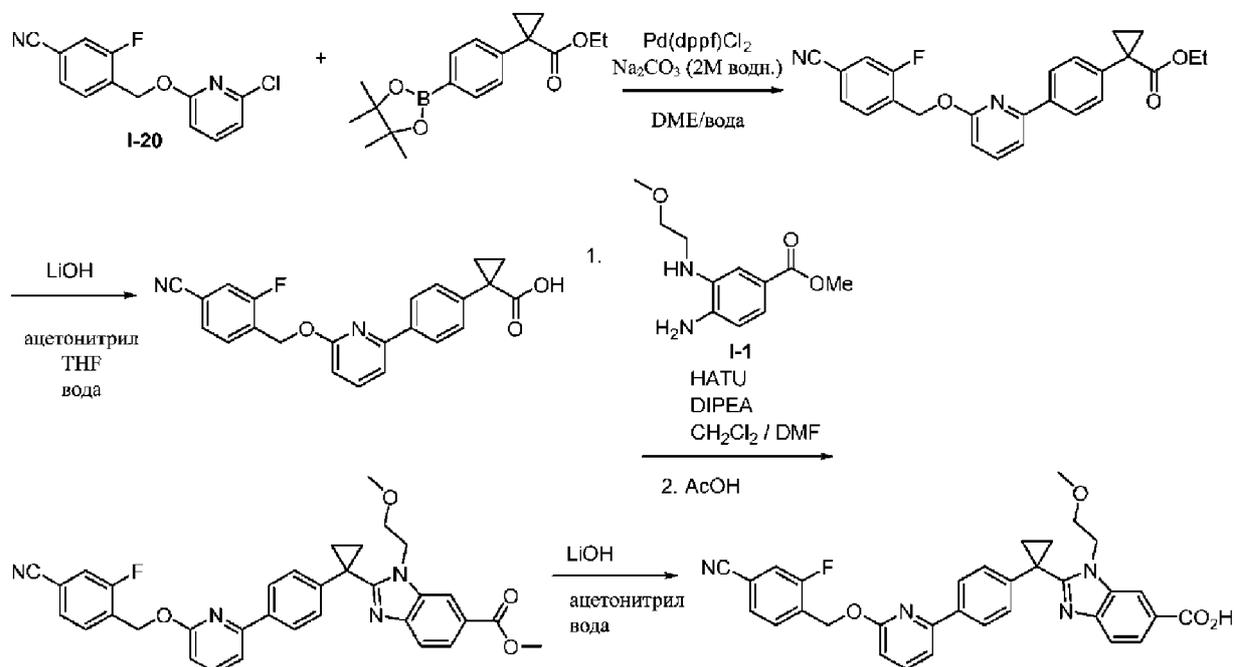
661



ES/MS  $m/z$  616,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,57 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,24 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,72 – 7,60 (м, 2H), 7,51 – 7,28 (м, 4H), 7,02 (дд,  $J = 9,0, 3,0$  Гц, 1H), 6,80 (т,  $J = 56,0$  Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,84 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,85 (дд,  $J = 5,4, 4,4$  Гц, 2H), 3,32 (с, 3H). (Мультиплетный отчет) ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,89, -113,29 (д,  $J = 56,4$  Гц), -119,48 (дд,  $J = 10,3, 7,2$  Гц), -119,90 (ддд,  $J = 35,4$ ), 17,7, 9,7, 5,7 Гц), -124,38 (ддд,  $J = 16,8, 9,9, 6,0$  Гц), -134,18 (ддд,  $J = 35,4, 8,9, 2,9$  Гц).

**Пример 32. 2-(1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) фенил) циклопропил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 5**



5

**Этил 1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) фенил)**

**циклопропан 1-карбоксилат:** Во флакон добавляли 4-((6-хлорпиридин-2-ил) окси)

метил)-3-фторбензонитрил (I-20) (200 мг, 0, 76 ммоль), этил -1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил] циклопропанкарбоксилат (289 мг, 0, 914 ммоль) и

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (57 мг, 0, 076 ммоль). Во флакон добавляли диметоксиэтан (2 мл) и воду (0, 5

10 мл). Карбонат натрия (2 М водный, 0, 61 мл, 1, 22 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты. Флакон закрывали и перемешивали 3 часа при 100 °С. ЖХ-МС

**1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) фенил)**

**циклопропан -1-карбоновая кислота:** Во флакон 40 мл добавляли этил-1-(4-(6-(4-циано-

2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) фенил) циклопропан -1-карбоксилат (300 мг, 0, 72

20 мг, 1, Добавляли 08 ммоль), растворенную в воде (1 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при 55 °С. ЖХ-МС показала смесь исходного материала и желаемого продукта. Смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (40 мл) и подкисляли 50% водной

лимонной кислотой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали с небольшим количеством EtOAc, и осадок высушивали и переносили непосредственно: ES/MS: 389. 408 (M+H<sup>+</sup>).

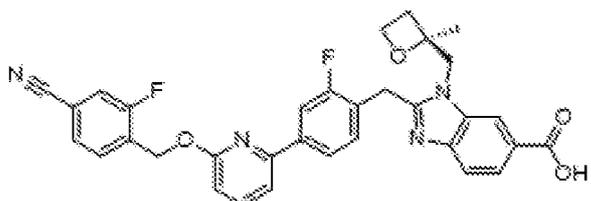
5                    **Метил-2-(1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) фенил) циклопропил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** К 25 мл RBF добавляли 1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) фенил) циклопропан -1-карбоновую кислоту (105 мг, 0. 27 ммоль), метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (I-1) (58 мг, 0, 26 ммоль) и 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) (76 мг, 0, 324 ммоль). Во флакон добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) и DMF (1 мл) и смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0, 235 мл, 1, 35 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, при этом ЖХ-МС показала превращение исходных веществ в промежуточный амид. Смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (2x 10 мл) и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2x 10 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в уксусной кислоте (1 мл) и перемешивали 1 час при 100 °С. ЖХ-МС показала превращение промежуточного амида в желаемый продукт и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 577. 435 (M+H<sup>+</sup>).

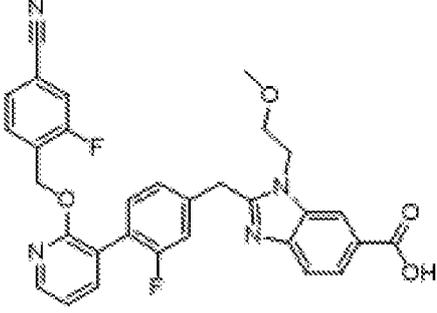
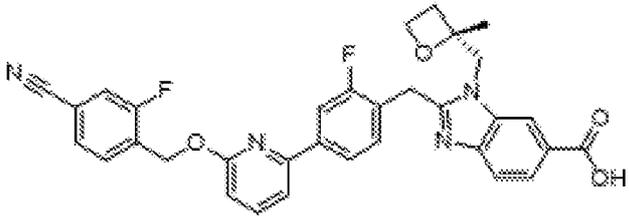
**2-(1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) фенил) циклопропил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 32):** Во флакон 40 мл добавляли метил-2-(1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) фенил) циклопропил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (15 мг, 0. 0,26 ммоль) и добавляли ацетонитрил (1 мл). К смеси добавляли LiOH (1 мг, 0, 039 ммоль) растворяли в воде (0, 2 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ЖХ-МС показала частичное превращение в желаемый продукт. LiOH (0, 5 мг, 0, 2 ммоль) и смесь перемешивали 2 часа при 55 °С. ЖХ-МС показала превращение исходного вещества в продукт. Смесь подкисляли 50% лимонной кислотой (0, 2 мл), и материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0. 1% TFA) с получением продукта в виде трифторацетатной соли: ES/MS: 563. 573 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8. 54 (дд, J = 1. 4, 0. 7 Гц, 1H), 8. 26 (дд, J = 8. 6, 1. 5 Гц, 1H), 8. 08–7. 98 (м, 2H), 7. 88 (дд, J = 8. 6, 0. 6 Гц, 1H), 7. 83–7. 67 (м, 2H), 7. 64–7. 54 (м,

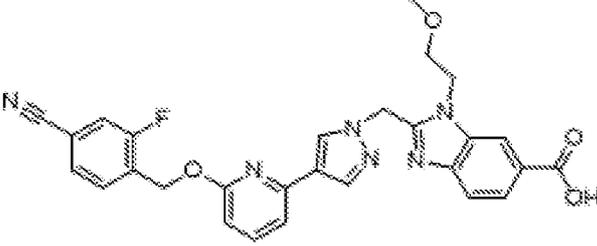
2H), 7.54–7.45 (м, 1H), 7.38–7.29 (м, 2H), 6.86 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 5.63 (с, 2H), 4.67 (т, J = 5.2 Гц, 2H), 3.52 (т, J = 5.1 Гц, 2H), 3.14 (с, 3H), 1.99–1.79 (м, 4H).

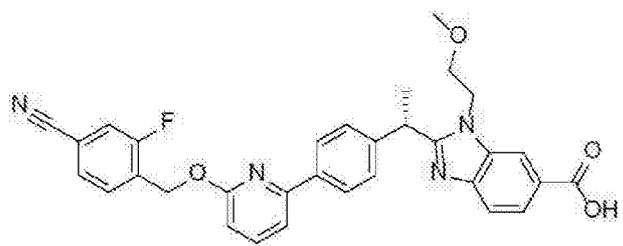
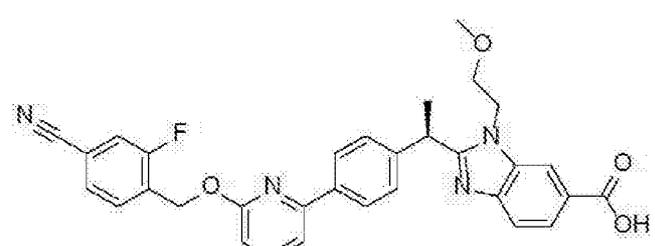
**Примеры 105, 108, 123, 282, 447, 571-575, 577 и 581. Соединения, полученные способом 5**

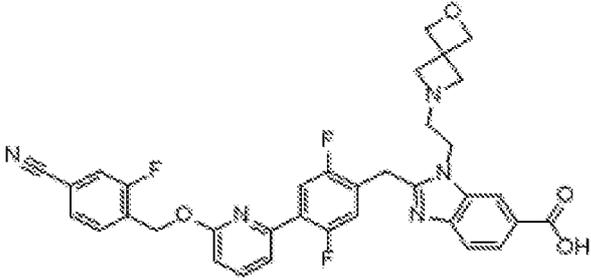
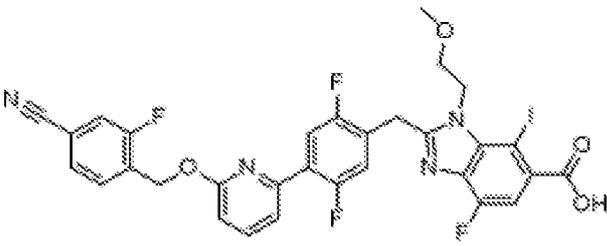
5 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 5, включают следующие примеры.

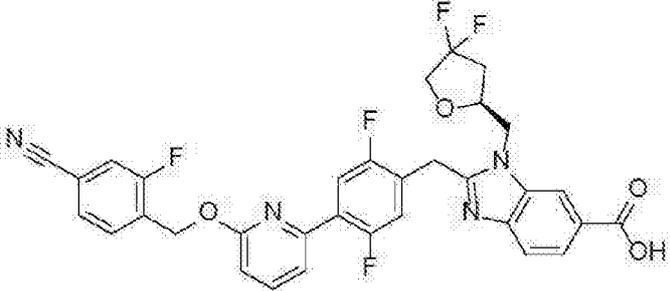
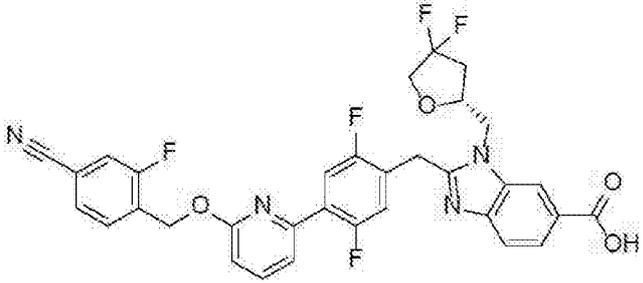
Пример	Структура/название/характеристика
105	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метилоксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 581,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,89–7,83 (м, 3H), 7,83–7,69 (м, 3H), 7,67 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,71 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,50 (дт, J = 33,6, 16,4 Гц, 3H), 4,37 – 4,19 (м, 1H), 4,01 – 3,85 (м, 1H), 2,42 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,46 (с, 3H).</p>

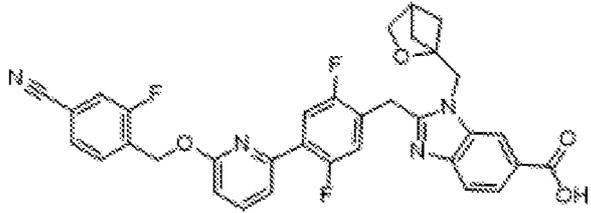
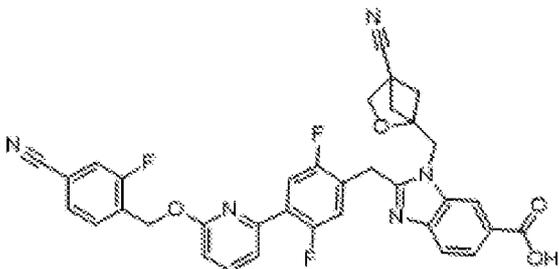
Пример	Структура/название/характеристика
108	 <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-3-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 555,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,54 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 3,4, 1,7 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 7,76 – 7,68 (м, 1H), 7,61 – 7,46 (м, 4H), 7,27 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,13 (дд, J = 7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,55 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 4,77 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,78 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).</p>
123	 <p>(R)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метилоксетан-2-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 581,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,71 (м, 7H), 7,67 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,71 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,51 (дт, J = 33,9, 16,4 Гц, 3H), 4,31 (к, J = 7,5 Гц, 1H), 4,03 – 3,89 (м, 1H), 2,42 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,46 (с, 3H).</p>

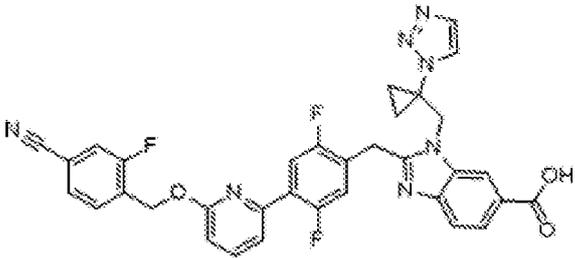
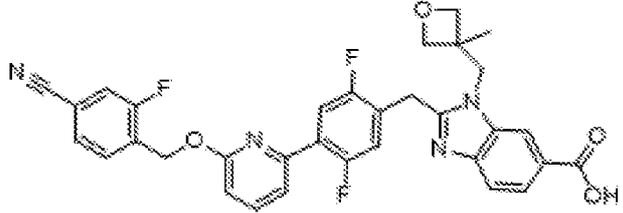
Пример	Структура/название/характеристика
282	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:</p> <p>ES/MS m/z 527,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,46 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,90 (с, 0H), 7,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,76 – 7,62 (м, 2H), 7,52 (ддд, J = 14,5, 8,8, 1,5 Гц, 2H), 7,26 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 5,58 (с, 2H), 4,84 – 4,79 (м, 0H), 4,76 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,72 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
447	<div style="text-align: center;">  <p>И</p>  </div> <p>2-(1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил) фенил) этил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 551,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,52 (с, 1H), 8,25 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,88 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,76 (дт, J = 23,3, 7,7 Гц, 2H), 7,66 – 7,50 (м, 3H), 7,43 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,08 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,78 – 4,61 (м, 2H), 3,71 (дт, J = 8,6, 3,9 Гц, 1H), 3,55 (ддд, J = 10,8, 7,9, 3,4 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 1,94 (д, J = 7,1 Гц, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
571	 <p>1-(2-(2-окса-6-азаспиро [3.3] гептан -6-ил) этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 640,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,46 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,88 – 7,68 (м, 4H), 7,64 – 7,52 (м, 3H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,82 (д, J = 3,1 Гц, 6H), 4,63 (с, 2H), 4,50 (с, 4H), 3,83 (т, J = 6,9 Гц, 2H).</p>
572	 <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-7-йод-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 717,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,01 (с, 1H), 7,82 – 7,74 (м, 1H), 7,69 (дт, J = 14,8, 7,7 Гц, 2H), 7,56 – 7,46 (м, 2H), 7,42 (дд, J = 9,3, 1,5 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 11,1, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,45 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).</p>

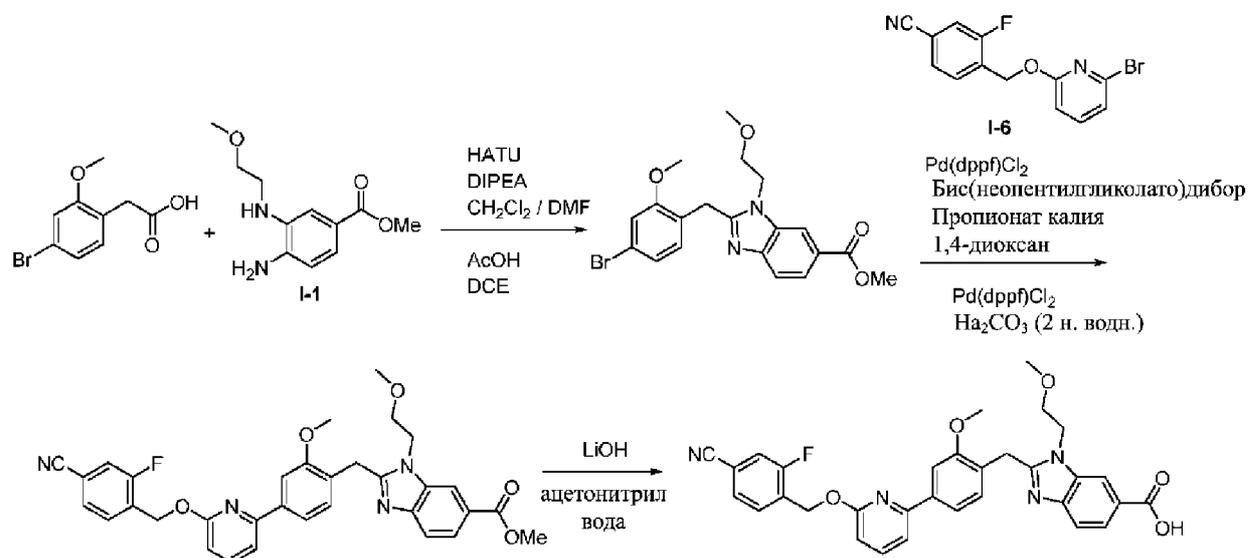
Пример	Структура/название/характеристика
573	<div style="text-align: center;">  <p>И</p>  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 635,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 – 8,45 (м, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,67 (м, 4H), 7,67 – 7,52 (м, 3H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,75 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 4,66 – 4,53 (м, 1H), 4,13 (к, J = 11,0 Гц, 1H), 3,97 – 3,72 (м, 1H), 2,77 (тт, J = 14,9, 7,8 Гц, 1H), 2,34 (кд, J = 14,8, 8,9 Гц, 1H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p>574</p>	 <p>1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан -1-илметил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 611,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (т, J = 0,9 Гц, 1H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,90 – 7,77 (м, 2H), 7,77 – 7,67 (м, 2H), 7,65 – 7,55 (м, 3H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,98 (т, J = 3,3 Гц, 1H), 2,11 – 1,99 (м, 2H), 1,44 (дд, J = 4,6, 1,8 Гц, 2H).</p>
<p>575</p>	 <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4-циано-2-оксабицикло[2.1.1]гексан -1-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 636,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,78 (м, 2H), 7,74 (дд, J = 9,7, 8,0 Гц, 2H), 7,60 (ддд, J = 11,6, 8,9, 1,5 Гц, 3H), 7,34 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 2,59 (дд, J = 4,7, 1,7 Гц, 2H), 2,05 – 1,91 (м, 2H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
577	 <p data-bbox="359 593 1380 974">1-((1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклопропил)метил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 636,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,94 – 7,85 (м, 2H), 7,82 – 7,64 (м, 4H), 7,64 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 11,3, 8,0 Гц, 2H), 7,21 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,02 – 6,92 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 1,69–1,53 (м, 2H), 1,51–1,34 (м, 2H).</p>
581	 <p data-bbox="359 1321 1380 1691">2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 599,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,25 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 – 7,70 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,49 (м, 3H), 7,21 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,80 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,35 (д, 2H), 1,43 (с, 3H).</p>

**Пример 33. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метоксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 6**



5 **Метил-2-(4-бром-2-метоксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** В 25 мл флакон добавляли 2-(4-бром-2-метоксифенил)уксусную кислоту (472 мг, 1,93 ммоль), метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (I-1) (360 мг, 1,61 ммоль) и 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) (453 мг, 1,93 ммоль). Во флакон добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) и DMF (1 мл) и смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. N,N-диизопропилэтиламин (1,4 мл, 8,03 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, при этом ЖХ-МС показала превращение исходных веществ в промежуточный амид. Смесь разводили EtOAc (100 мл) и промывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (2x 20 мл) и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2x 20 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в уксусной кислоте (2 мл) и дихлорэтано (2 мл) и перемешивали 2 часа при 60 °С. ЖХ-МС показала превращение промежуточного амида в желаемый продукт и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением  
15  
20 желаемого продукта: ES/MS: 433, 866 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метоксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** Во флакон добавляли метил-2-(4-бром-2-метоксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (353 мг, 0,815 ммоль), бис(неопентилгликолято)дифторид (239 мг, 1,06 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (91 мг, 0,122 ммоль) и пропионат калия (274 мг, 2,44 ммоль).  
25

Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 секунд. Флакон закрывали и смесь нагревали в течение 1 часа при 120 °С. Флакон охлаждали, и ЖХ-МС показала превращение исходного арильного бромида в промежуточную бороновую кислоту. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45 мг, 0, 06 ммоль) и 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-6) (250 мг, 0, 06 ммоль) добавляли 815 ммоль и колбу закрывали и перемешивали 1 час при 90 °С. ЖХМС показала превращение в деизольный продукт, а колбу охлаждали до комнатной температуры. Органический слой переносили непосредственно в колонку для загрузки и неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 581. 638 (M+H<sup>+</sup>).

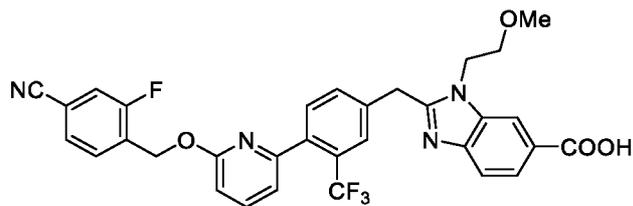
**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-метоксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 33):** В 40 мл флакон добавляли метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-метоксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (75 мг, 0, 129 ммоль) и добавляли ацетонитрил (1 мл). К смеси добавляли LiOH (4, 7 мг, 0, 194 ммоль) растворяли в воде (0, 2 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ЖХ-МС показала частичное превращение в желаемый продукт. LiOH (4, 7 мг, 0, 194 ммоль) добавляли 194 ммоль и смесь перемешивали 5 часов при 55 °С. ЖХ-МС показала превращение исходного вещества в продукт. Смесь подкисляли 50% лимонной кислотой (0, 2 мл) и добавляли 2 капли трифторуксусной кислоты. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0. 1% TFA) с получением продукта в виде трифторацетатной соли: ES/MS: 567. 566 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8. 60 (д, J = 1. 3 Гц, 1H), 8. 26 (дд, J = 8. 6, 1. 4 Гц, 1H), 7. 87–7. 67 (м, 5H), 7. 67–7. 55 (м, 3H), 7. 50 (д, J = 7. 8 Гц, 1H), 6. 92 (д, J = 8. 2 Гц, 1H), 5. 68 (с, 2H), 4. 85 (т, J = 5. 0 Гц, 2H), 4. 68 (с, 2H), 3. 86 (с, 3H), 3. 81 (т, J = 4. 9 Гц, 2H), 3. 33 (с, 3H).

**Примеры 34-42, 170, 172, 174, 179-180, 182-183, 186, 189, 191-192, 194-199, 202, 208, 211, 213, 217, 317-322, 410-411, 522, 545-549 и 662-681. Соединения, полученные способом 6**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 6, включают следующие примеры.

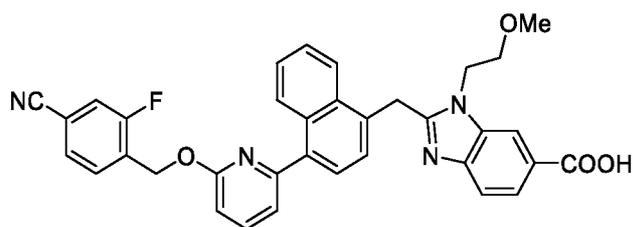
Пример	Структура/название/характеристика
--------	-----------------------------------

34



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 605, 4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.54 (д,  $J = 1.1$  Гц, 1H), 8.21 (дд,  $J = 8.6, 1.4$  Гц, 1H), 7.89 (д,  $J = 1.8$  Гц, 1H), 7.84 (дд,  $J = 8.4, 7.3$  Гц, 1H), 7.78 (дд,  $J = 8.5, 0.7$  Гц, 1H), 7.75 - 7.66 (м, 2H), 7.62 - 7.54 (м, 3H), 7.15 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.98 (дд,  $J = 8.4, 0.8$  Гц, 1H), 5.55 (с, 2H), 4.84 - 4.77 (м, 4H), 3.82 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H), 3.32 (с, 3H).

35



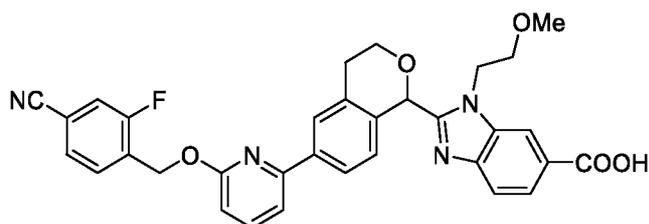
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)нафтален-1-илметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 587, 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.62 (дд,  $J = 1.5, 0.7$  Гц, 1H), 8.20 (дд,  $J = 8.6, 1.4$  Гц, 1H), 8.08 - 8.03 (м, 1H), 8.01 (дд,  $J = 8.4, 1.0$  Гц, 1H), 7.94 (дд,  $J = 8.3, 7.3$  Гц, 1H), 7.73 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.67 - 7.54 (м, 6H), 7.43 (ддд,  $J = 8.2, 6.7, 1.2$  Гц, 1H), 7.32 (дд,  $J = 7.2, 0.7$  Гц, 1H), 7.05 (дд,  $J = 8.4, 0.7$  Гц, 1H), 5.59 (с, 2H), 5.22 (с, 2H), 4.94 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H), 4.00 - 3.91 (м, 2H), 3.45 (с, 3H).

36



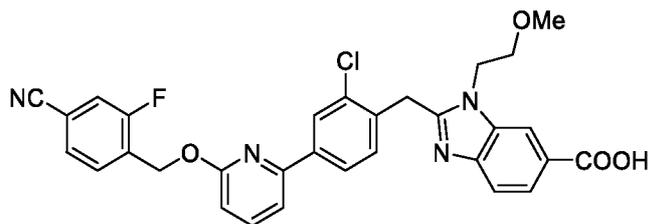
2-(5-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  563, 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.66 (д,  $J = 1.3$  Гц, 1H), 8.28 (дд,  $J = 8.6, 1.4$  Гц, 1H), 8.07 (д,  $J = 1.5$  Гц, 1H), 7.93 (дд,  $J = 8.0, 1.6$  Гц, 1H), 7.85 - 7.70 (м, 3H), 7.66 - 7.51 (м, 3H), 7.24 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.89 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 5.66 (с, 2H), 5.39 (т,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 5.00 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H), 3.92 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H), 3.39 (с, 3H), 3.32 - 3.19 (м, 2H), 2.96 (дтд,  $J = 12.4, 8.1, 3.9$  Гц, 1H), 2.43 (дк,  $J = 13.0, 8.7$  Гц, 1H).

37



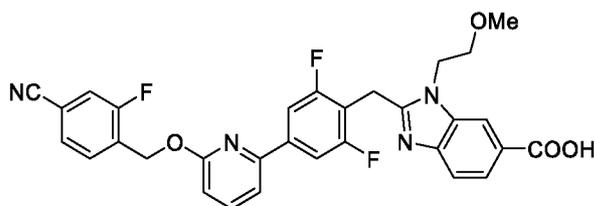
2-(6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  579, 5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.54 (д,  $J = 1.4$  Гц, 1H), 8.17 (дд,  $J = 8.6, 1.5$  Гц, 1H), 7.98 (д,  $J = 1.8$  Гц, 1H), 7.87 (дд,  $J = 8.2, 1.8$  Гц, 1H), 7.84 - 7.68 (м, 3H), 7.68 - 7.50 (м, 3H), 7.06 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 6.88 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 6.61 (с, 1H), 5.65 (с, 2H), 4.86 - 4.76 (м, 2H), 4.27 - 4.16 (м, 1H), 4.12 (тд,  $J = 7.3, 3.9$  Гц, 1H), 3.80 (дт,  $J = 10.4, 4.3$  Гц, 1H), 3.71 (тд,  $J = 7.2, 6.6, 3.8$  Гц, 1H), 3.30 (с, 3H), 3.26 - 3.04 (м, 2H).

38



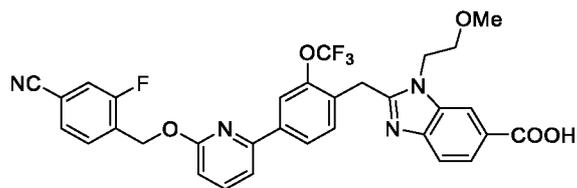
2-(2-хлор-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  571, 7;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.60 (с, 1H), 8.25 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 8.18 (д,  $J = 1.7$  Гц, 1H), 8.06 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.84 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.80 - 7.69 (м, 2H), 7.68 - 7.52 (м, 4H), 6.95 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 5.66 (с, 2H), 4.92 - 4.81 (м, 4H), 3.87 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H), 3.35 (с, 3H).

39



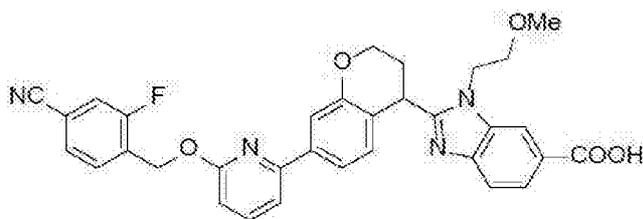
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  573, 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.52 (дд,  $J = 1.5, 0.7$  Гц, 1H), 8.19 (дд,  $J = 8.6, 1.5$  Гц, 1H), 7.89 - 7.70 (м, 5H), 7.67 - 7.56 (м, 3H), 6.99 - 6.94 (м, 1H), 5.66 (с, 2H), 4.82 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H), 4.77 (с, 2H), 3.87 - 3.78 (м, 2H), 3.34 (с, 3H).

40



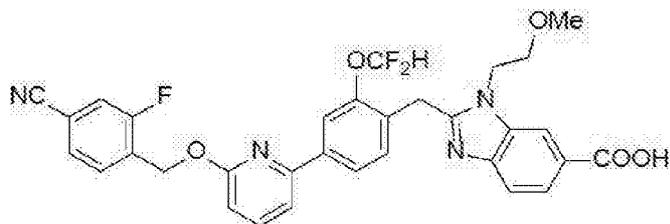
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-(трифторметокси) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 621, 5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.54 (с, 1H), 8.21 (дд,  $J = 8.6, 1.5$  Гц, 1H), 8.13 - 8.01 (м, 2H), 7.85 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.76 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.71 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.65 - 7.52 (м, 4H), 6.96 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 5.67 (с, 2H), 4.80 - 4.75 (м, 4H), 3.80 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H), 3.31 (с, 3H).

41



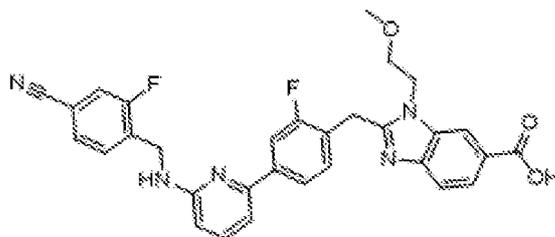
2-(7-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил) хроман -4-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 579, 5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.60 (т,  $J = 1.0$  Гц, 1H), 8.23 (дд,  $J = 8.6, 1.4$  Гц, 1H), 7.84 - 7.69 (м, 3H), 7.66 - 7.47 (м, 5H), 7.04 - 6.92 (м, 1H), 6.87 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 5.64 (с, 2H), 5.26 (т,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 4.95 (дд,  $J = 5.9, 3.9$  Гц, 2H), 4.51 - 4.30 (м, 2H), 3.99 - 3.82 (м, 2H), 3.39 (с, 3H), 2.60 (ддт,  $J = 12.9, 6.5, 3.2$  Гц, 1H), 2.41 (дтд,  $J = 13.8, 8.0, 3.3$  Гц, 1H).

42



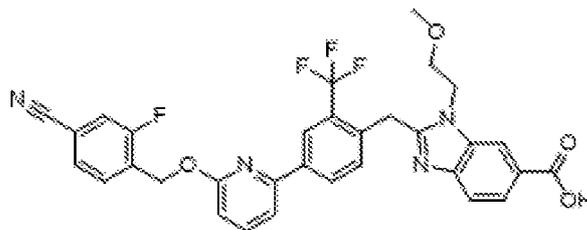
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-(дифторметокси) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 603, 4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.55 - 8.51 (м, 1H), 8.20 (дд,  $J = 8.6, 1.4$  Гц, 1H), 7.95 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.87 - 7.81 (м, 1H), 7.79 - 7.67 (м, 2H), 7.65 - 7.50 (м, 4H), 7.18 - 6.78 (м, 2H), 5.67 (с, 2H), 4.77 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H), 4.73 (с, 2H), 3.81 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H), 3.32 (с, 3H).

170



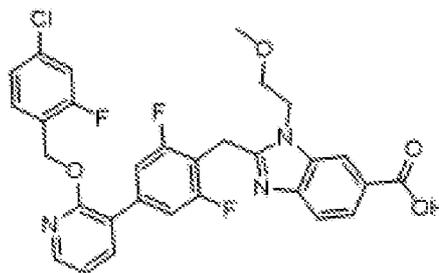
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)амино) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 554,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,42 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,11 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,94 - 7,76 (м, 4H), 7,66 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,61 - 7,54 (м, 3H), 7,19 (дд,  $J = 7,5, 0,8$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,73 (д,  $J = 29,8$  Гц, 4H), 4,63 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,75 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,25 (с, 3H).

172



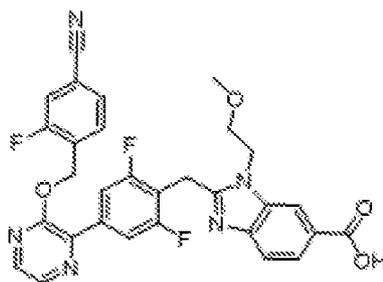
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  605,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,48 – 8,41 (м, 2H), 8,27 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 8,11 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,86 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,73 (т,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 7,65–7,56 (м, 3H), 7,49 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,62 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,78 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,28 (с, 3H).

174



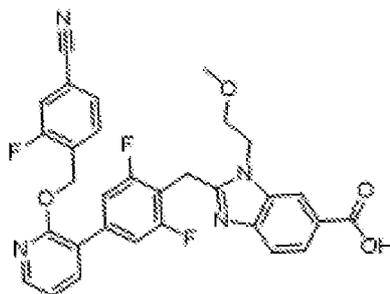
2-(4-(2-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  582,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,40 (с, 1H), 8,24 (дд,  $J = 5,0, 2,0$  Гц, 1H), 8,16 – 8,06 (м, 1H), 7,79 (дд,  $J = 21,3, 7,7$  Гц, 2H), 7,51 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J = 9,2$  Гц, 2H), 7,25 (ддд,  $J = 18,1, 9,1, 2,1$  Гц, 1H), 7,18 – 7,01 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,72 – 4,55 (м, 5H), 3,77 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,25 (с, 3H).

177



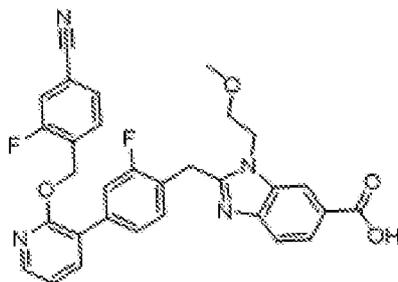
2-(4-(3-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 574,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,37 (дд, J = 12,6, 2,1 Гц, 2H), 8,24 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,51 (м, 3H), 7,43 (дд, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 10,1, 6,0 Гц, 1H), 5,57 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 4,61 (д, J = 6,8 Гц, 4H), 3,75 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,23 (д, J = 4,1 Гц, 3H).

179



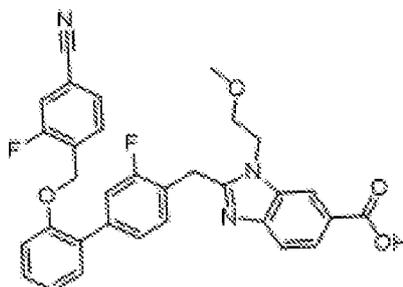
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 573,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,27 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 4,9, 1,9 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,69 – 7,61 (м, 2H), 7,61 – 7,52 (м, 2H), 7,35 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,15 (дд, J = 7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,58 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,50 (с, 3H), 3,77 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H).

180



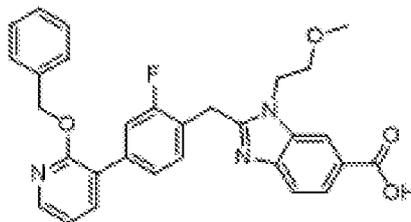
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 555,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,35 – 8,33 (м, 1H), 8,19 (дд, J = 4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 14,2, 7,9 Гц, 2H), 7,63 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,58 – 7,52 (м, 2H), 7,50 – 7,38 (м, 3H), 7,13 (дд, J = 7,4, 5,0 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,61–4,54 (м, 4H), 3,72 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H).

182



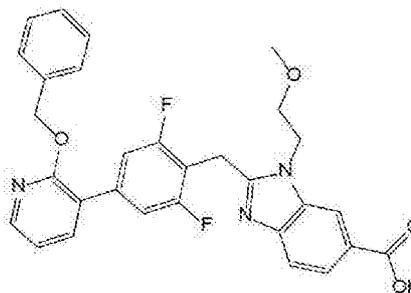
2-((2'-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 554,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,30 (с, 1H), 8,00 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 – 7,49 (м, 3H), 7,45 – 7,34 (м, 5H), 7,24 – 7,18 (м, 1H), 7,13 (тд, J = 7,5, 1,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,55 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,71 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H).

183



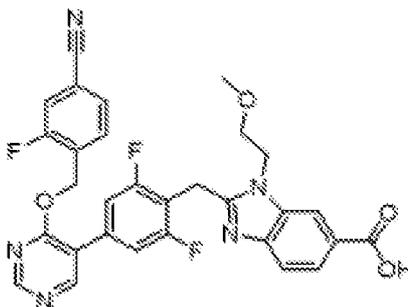
2-(4-(2-(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  512,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,38 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J = 5,0, 1,8$  Гц, 1H), 8,08 (дд,  $J = 8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,77 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,70 (дд,  $J = 7,4, 1,9$  Гц, 1H), 7,50 – 7,40 (м, 5H), 7,39 – 7,29 (м, 3H), 7,07 (дд,  $J = 7,4, 4,9$  Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,60 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,70 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

186



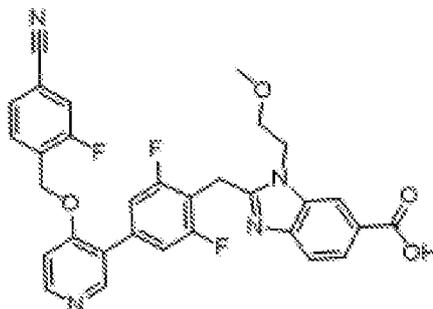
2-(4-(2-(бензилокси) пиридин -3-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  530,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,36 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J = 4,9, 1,9$  Гц, 1H), 8,05 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,78 (дд,  $J = 7,4, 1,9$  Гц, 1H), 7,71 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,49 – 7,44 (м, 2H), 7,42 – 7,32 (м, 5H), 7,10 (дд,  $J = 7,4, 5,0$  Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,65-4,58 (м, 4H), 3,76 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,25 (с, 3H).

189



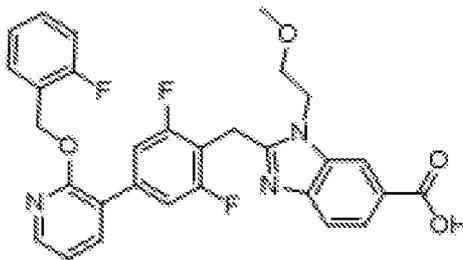
2-(4-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-5-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  574,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 8,58 (д,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,10 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,64 – 7,51 (м, 3H), 7,33 (ддд,  $J = 23,2, 10,0, 5,9$  Гц, 2H), 5,62 (с, 1H), 4,62 (д,  $J = 5,5$  Гц, 4H), 3,75 (д,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,22 (д,  $J = 3,7$  Гц, 3H).

191



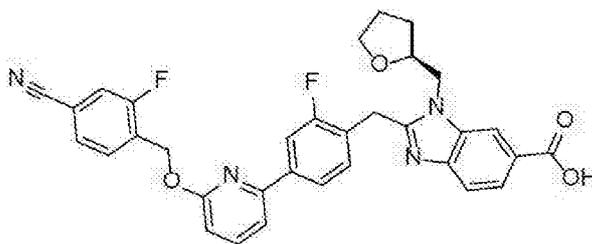
2-(4-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  573,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,74 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,75 – 7,56 (м, 5H), 7,32 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,54 (с, 2H), 4,61 (д,  $J = 4,3$  Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,78 (т,  $J = 4,7$  Гц, 3H), 3,26 (с, 3H).

192



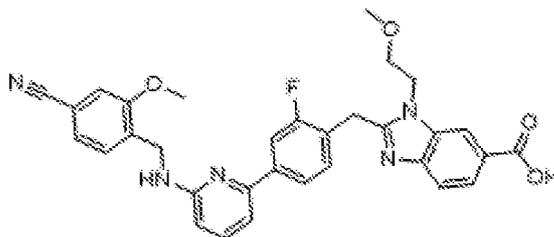
2-(2,6-дифтор-4-(2-(2-фторбензил)окси) пиридин -3-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 548,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,36 – 8,29 (м, 1H), 8,24 (дд, J = 4,9, 2,0 Гц, 1H), 8,03 – 7,96 (м, 1H), 7,88 – 7,80 (м, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дт, J = 7,6, 3,9 Гц, 1H), 7,44 – 7,31 (м, 3H), 7,25 – 7,11 (м, 3H), 5,54 (с, 2H), 4,59 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,53 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 3,76 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,26 (с, 2H).

194



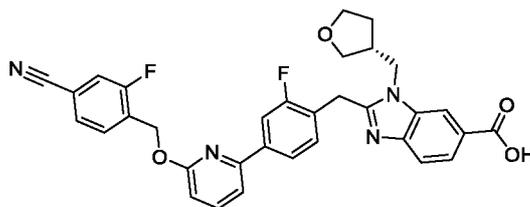
(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 581,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,52 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,17 (дд, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 8,02 – 7,77 (м, 4H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,64–7,45 (м, 4H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,68 (дд, J = 15,1, 2,6 Гц, 1H), 4,47 (дд, J = 15,0, 8,7 Гц, 1H), 4,37–4,19 (м, 1H), 3,89 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 3,81–3,64 (м, 1H), 2,32 – 2,13 (м, 1H), 1,74 (дт, J = 12,1, 7,6 Гц, 1H).

195



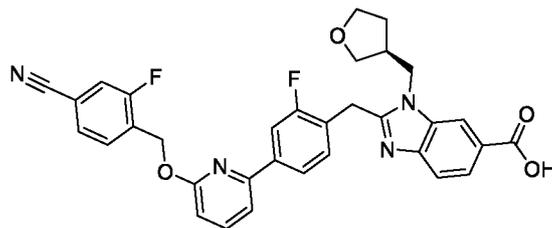
2-(4-(6-(4-циано-2-метоксибензил) амино) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 566,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>)  $\delta$  8,34 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,78 – 7,67 (м, 4H), 7,53 – 7,42 (м, 2H), 7,34 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,61–4,51 (м, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,73 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H).

196



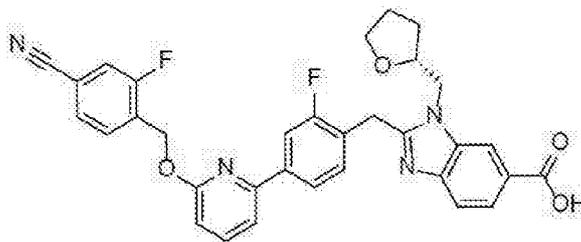
(R)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 581,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>)  $\delta$  8,50 – 8,42 (м, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,92 – 7,86 (м, 3H), 7,86 – 7,79 (м, 2H), 7,76 – 7,69 (м, 1H), 7,63 – 7,49 (м, 5H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,98 (тд, J = 8,4, 5,5 Гц, 1H), 3,74 (тд, J = 8,3, 6,6 Гц, 1H), 3,67 (дд, J = 9,1, 6,2 Гц, 1H), 3,55 (дд, J = 9,1, 4,8 Гц, 1H), 2,89 (тд, J = 11,3, 5,4 Гц, 1H).

197



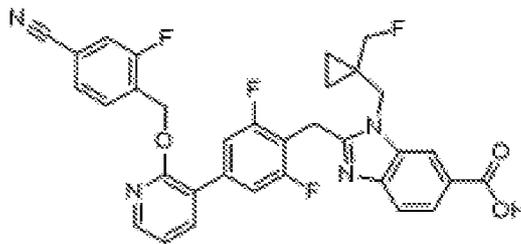
(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  581,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,44 (дд,  $J = 1,5, 0,7$  Гц, 1H), 8,14 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,91 – 7,78 (м, 4H), 7,73 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), т,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,63 – 7,46 (м, 5H), 6,91 (дд,  $J = 8,3, 0,6$  Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,45 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 3,98 (тд,  $J = 8,3, 5,5$  Гц, 1H), 3,74 (тд,  $J = 8,3, 6,6$  Гц, 1H), 3,67 (дд,  $J = 9,1, 6,2$  Гц, 1H), 3,55 (дд,  $J = 9,1, 4,8$  Гц, 1H).

198



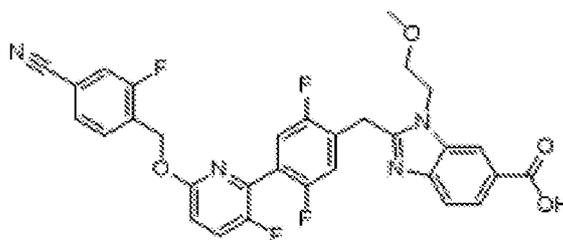
(R)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  581,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,46 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,12 (дд,  $J = 8,3, 1,2$  Гц, 1H), 7,89 – 7,76 (м, 4H), 7,73 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,61–7,56 (м, 2H), 7,50 (дд,  $J = 15,8, 7,7$  Гц, 2H), 6,90 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,63 (дд,  $J = 15,1, 2,6$  Гц, 1H), 4,43 (дд,  $J = 15,1, 8,8$  Гц, 1H), 4,25 (к,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 3,88 (дт,  $J = 8,4, 6,8$  Гц, 1H), 3,71 (к,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 2,18 (дт,  $J = 12,9, 6,6$  Гц, 1H), 1,93 – 1,88 (м, 1H), 1,76 – 1,66 (м, 1H).

199



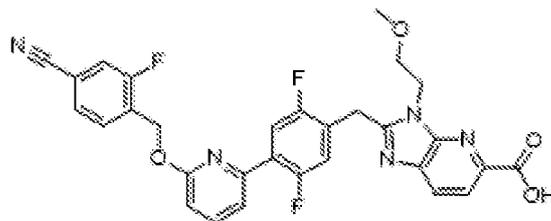
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  601,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,46 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,17 – 8,04 (м, 1H), 7,95 – 7,72 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,56 (с, 3H), 7,44–7,35 (м, 3H), 7,16 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,62 (с, 3H), 4,22 (д,  $J = 48,6$  Гц, 2H), 0,92 (д,  $J = 42,3$  Гц, 4H).

202



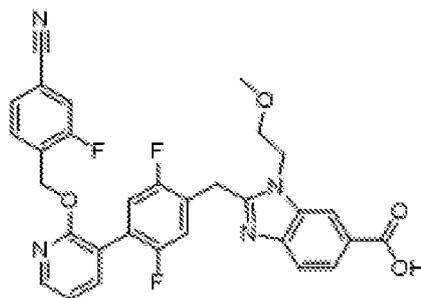
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  591,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,54 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,21 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,78 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,76 – 7,66 (м, 2H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,39 (ддд,  $J = 14,0, 9,8, 5,8$  Гц, 2H), 7,04 (дд,  $J = 8,9, 2,9$  Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,81 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,84 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).

208



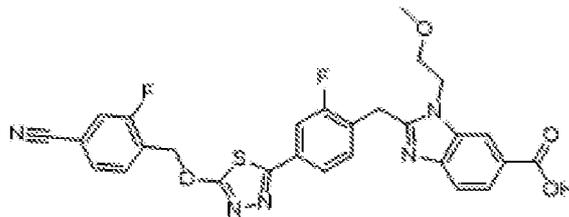
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-3-(2-метоксиэтил)-3Н-имидазо [4,5-*b*] пиридин -5-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  574,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,22 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,86–7,78 (м, 1H), 7,77–7,70 (м, 2H), 7,65 – 7,52 (м, 3H), 7,25 (дд,  $J = 11,4, 6,0$  Гц, 1H), 6,93 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,75 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,84 (дд,  $J = 5,4, 4,5$  Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

211



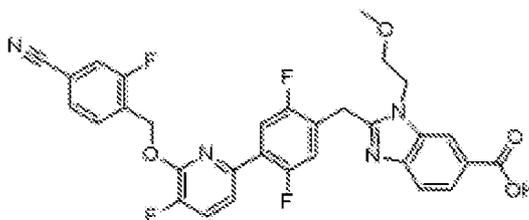
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-2,5-дифторбензил)-1-Н-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  573,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,50 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,24 (дд,  $J = 5,0, 1,8$  Гц, 1H), 8,18 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,80 – 7,73 (м, 2H), 7,64 – 7,54 (м, 2H), 7,51 (дд,  $J = 7,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,36 (дд,  $J = 9,9, 6,0$  Гц, 1H), 7,29 (дд,  $J = 9,8, 6,1$  Гц, 1H), 7,15 (дд,  $J = 7,4, 5,0$  Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,77 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,81 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,28 (с, 3H).

213



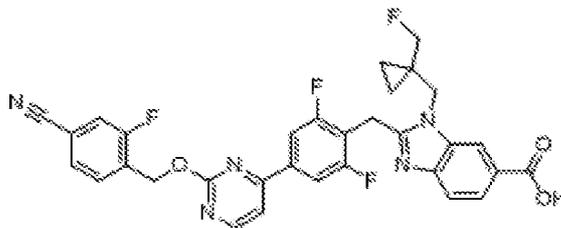
2-(4-(5-(4-циано-2-фторбензил)окси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  562,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,43 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,11 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,83 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,77 (дд,  $J = 10,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,74 – 7,64 (м, 4H), 7,50 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,69 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,78 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

217



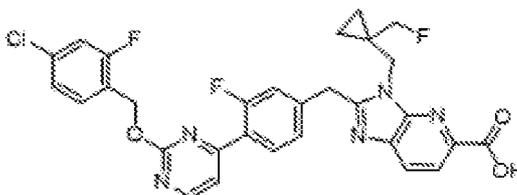
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  591,26;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,45 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,13 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,81 – 7,70 (м, 3H), 7,70 – 7,55 (м, 4H), 7,28 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,72 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,81 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

317



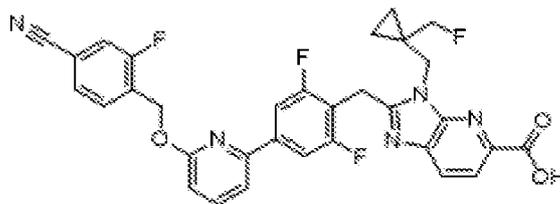
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,6-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  602,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,80 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,95 (дд,  $J = 10,0, 1,5$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,82 – 7,73 (м, 3H), 7,56 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,19 (д,  $J = 48,8$  Гц, 2H), 2,48 (д,  $J = 1,9$  Гц, 20H), 0,90 – 0,80 (м, 2H), 0,80 – 0,72 (м, 2H).

318



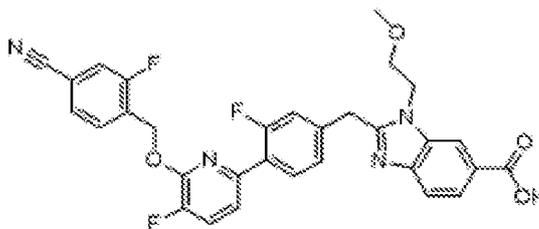
2-(4-(2-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  594,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,73 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,14 – 8,05 (м, 2H), 7,98 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,63 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,58 (дд,  $J = 5,2, 2,0$  Гц, 1H), 7,52 (дд,  $J = 10,0, 2,1$  Гц, 1H), 7,47 – 7,32 (м, 3H), 5,51 (с, 3H), 4,54 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,32 (д,  $J = 48,8$  Гц, 3H), 1,09 (т,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 0,65 (д,  $J = 5,5$  Гц, 2H).

319



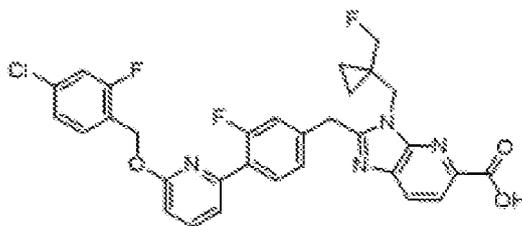
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,6-дифторбензил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3Н-имидазо[4,5-Ь]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  602,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,03 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,96 – 7,73 (м, 8H), 6,99 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,33 (д,  $J = 48,9$  Гц, 2H), 1,22–1,10 (м, 2H), 0,79–0,66 (м, 2H).

320



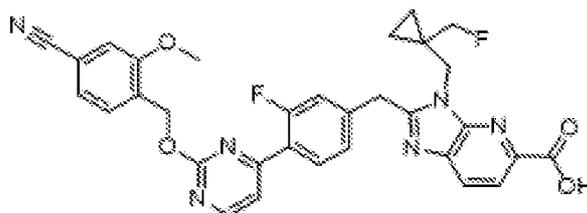
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[Ь]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  573,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (с, 1H), 7,96 – 7,71 (м, 6H), 7,65 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,35–7,26 (м, 2H), 5,66 (с, 2H), 4,61–4,52 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,18 (с, 3H).

321

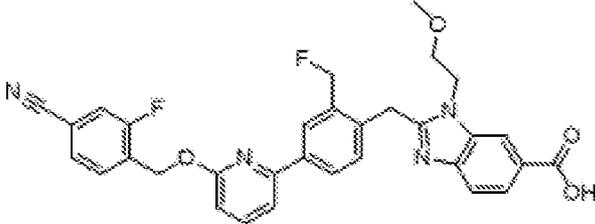
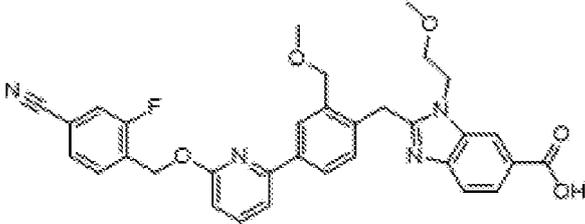


2-(4-(6-(4-хлор-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-3-(1-(фторметил) циклопропил) метил)-3Н-имидазо [4,5-*b*] пиридин -5-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  593,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,11 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,97 (т,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,85 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,61 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,52–7,43 (м, 2H), 7,38–7,29 (м, 3H), 6,90 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,33 (д,  $J = 48,8$  Гц, 2H), 1,09 (т,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 0,65 (м,  $J = 5,6$  Гц, 2H).

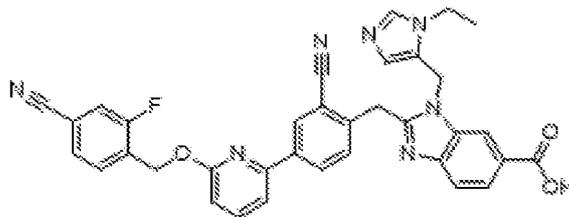
322



2-(4-(2-(4-циано-2-метоксибензил)окси) пиримидин -4-ил)-3-фторбензил)-3-(1-(фторметил) циклопропил) метил)-3Н-имидазо [4,5-*b*] пиридин -5-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  597,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,73 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 8,04 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,60 – 7,55 (м, 3H), 7,47 – 7,36 (м, 3H), 5,52 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,32 (г,  $J = 49,0$  Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,12–1,03 (м, 2H), 0,70–0,61 (м, 2H).

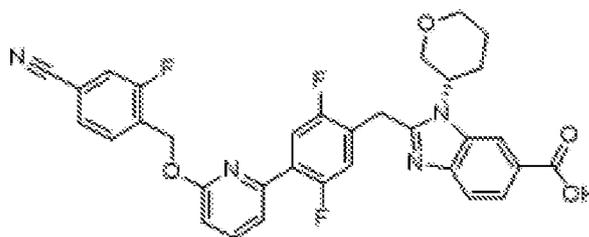
<p><b>410</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 569,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (с, 1H), 8,22 – 8,15 (м, 2H), 8,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 – 7,69 (м, 2H), 7,66 – 7,54 (м, 3H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,71 – 5,53 (м, 4H), 4,82 (с, 2H), 4,78–4,73 (м, 2H), 3,86–3,76 (м, 2H), 3,34 (с, 3H).</p>
<p><b>411</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(метоксиметил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 581,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,55 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 8,13 – 8,03 (м, 2H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 – 7,68 (м, 2H), 7,66 – 7,54 (м, 3H), 7,42 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,82–4,76 (м, 4H), 4,60 (с, 2H), 3,83 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,24 (с, 3H).</p>

522



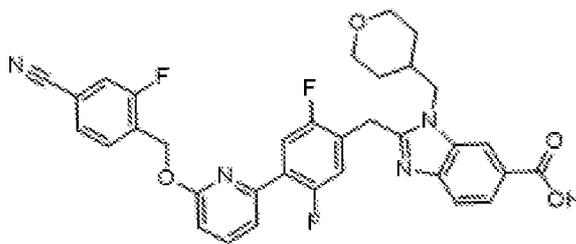
2-(2-циано-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(1-этил-1H-имидазол-5-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  612,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,31 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,81 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 8,64 (дд,  $J = 8,8, 1,7$  Гц, 1H), 8,50 – 8,35 (м, 1H), 8,26 (дд,  $J = 8,8, 1,6$  Гц, 1H), 8,04 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 8,00 – 7,70 (м, 3H), 7,70 – 7,56 (м, 2H), 7,44 (д,  $J = 9,0$  Гц, 2H), 6,97 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,76 (с, 2H), 4,45 (кв,  $J = 7,3$  Гц), 2H), 1,68 (т,  $J = 7,3$  Гц, 3H).

545



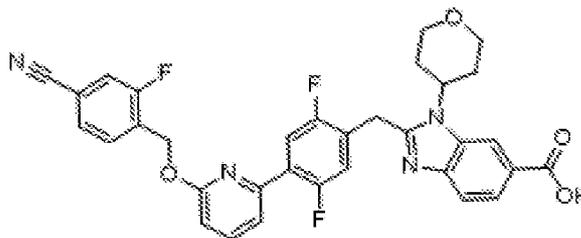
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  599,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,49 – 8,45 (м, 1H), 7,99 (дд,  $J = 8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,87 – 7,78 (м, 2H), 7,73 (дд,  $J = 12,5, 8,0$  Гц, 2H), 7,61–7,54 (м, 3H), 7,24 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 6,93 (дд,  $J = 8,2, 0,7$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,72 – 4,61 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,09 (т,  $J = 10,9$  Гц, 1H), 4,02 – 3,89 (м, 2H), 3,62 (тд,  $J = 11,2, 4,1$  Гц, 1H).

546

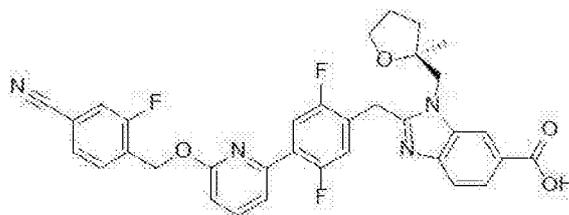


2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  613,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,34 – 8,31 (м, 1H), 7,92 (дд,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,87 – 7,69 (м, 3H), 7,65 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,57 (дд,  $J = 10,5, 8,2$  Гц, 3H), 7,23 (дд,  $J = 11,6, 6,1$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,51 (д,  $J = 3,8$  Гц, 2H), 4,41 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 3,85 – 3,77 (м, 1H), 3,67 (к,  $J = 7,4, 7,0$  Гц, 1H), 1,90 – 1,82 (м, 2H).

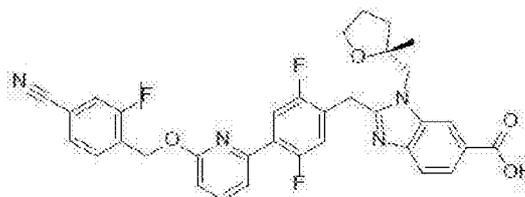
547



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  599,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,62 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,16 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,89 – 7,76 (м, 3H), 7,77 – 7,70 (м, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 3H), 7,34 (дд,  $J = 11,3, 6,0$  Гц, 1H), 6,95 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,21 (т,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 4,09–3,93 (м, 2H), 3,76–3,65 (м, 1H), 2,67–2,50 (м, 1H), 2,12 (д,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 2,00 – 1,89 (м, 2H).

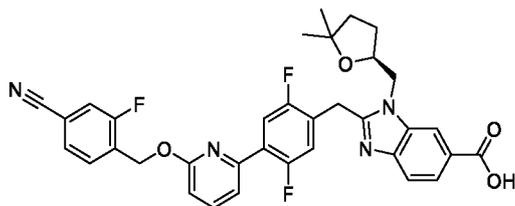


И

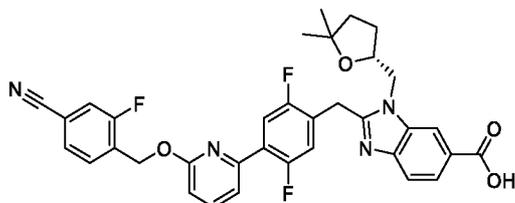


2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метилтетрагидрофуран-2-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  613,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,38 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,06 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,88 – 7,69 (м, 4H), 7,62 – 7,53 (м, 3H), 7,32 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,94 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,63 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 4,31 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 3,95–3,81 (м, 2H), 3,26 (тд,  $J = 11,4, 3,1$  Гц, 2H), 1,56–1,43 (м, 4H).

549

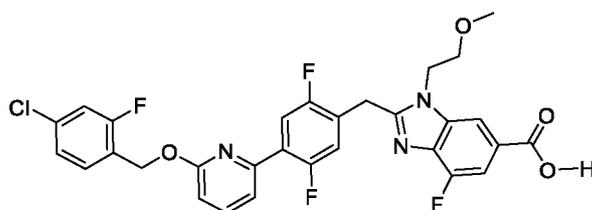


И



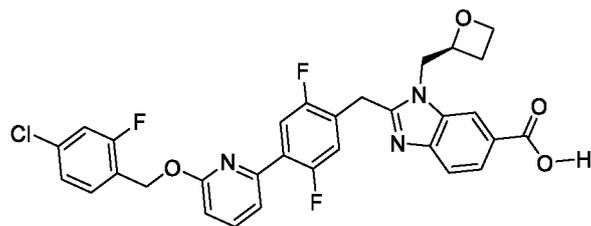
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  627,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,46 (дд,  $J = 1,6, 0,7$  Гц, 1H), 8,08 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,86 – 7,70 (м, 4H), 7,62 – 7,54 (м, 3H), 7,29 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,94 (дд,  $J = 8,2, 0,6$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,68 (д,  $J = 4,3$  Гц), 2H), 4,62 (дд,  $J = 14,7, 2,2$  Гц, 1H), 4,47 – 4,31 (м, 2H), 2,25 (к,  $J = 6,3$  Гц, 1H), 1,85 – 1,75 (м, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,15 (с, 3H).

662



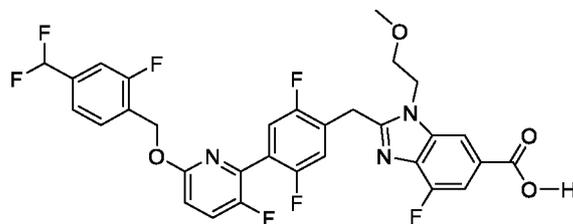
ES/MS  $m/z$  600,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,17 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,84 (дд,  $J = 10,8, 6,4$  Гц, 1H), 7,78 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,69 (дд,  $J = 11,2, 1,2$  Гц, 1H), 7,54 (т,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,31 – 7,08 (м, 3H), 6,87 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,60 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,73 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,27 (с, 3H).

663



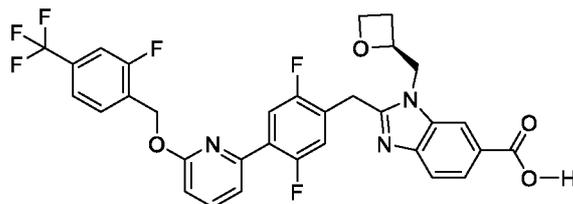
ES/MS  $m/z$  594,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,30 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,98 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,84 (дд,  $J = 10,8, 6,4$  Гц, 1H), 7,78 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,54 (т,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,29 – 7,11 (м, 3H), 6,87 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,20 (тд,  $J = 8,2, 7,7, 5,2$  Гц, 1H), 4,79–4,35 (м, 6H), 2,92–2,69 (м, 1H), 2,50 (ддд,  $J = 16,0, 10,2, 7,3$  Гц, 1H).

664



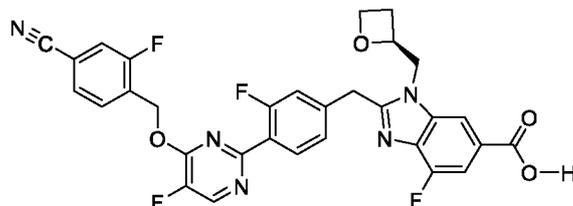
ES/MS  $m/z$  634,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,88 (т,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,71 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,57 – 7,34 (м, 5H), 7,23 – 6,90 (м, 2H), 5,48 (с, 2H), 4,63 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,68 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -75,42, -110,82 (д,  $J = 55,6$  Гц), -117,07 (дд,  $J = 10,3, 7,5$  Гц), -119,65 – -120,85 (м), -122,52 (д,  $J = 10,3, 7,5$  Гц), ддд,  $J = 16,5, 9,9, 6,3$  Гц), -129,47 (д,  $J = 11,7$  Гц), -132,64 (дд,  $J = 34,2, 9,2$  Гц).

665



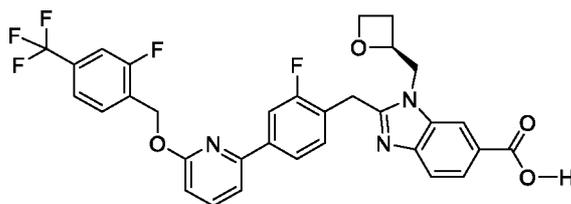
ES/MS  $m/z$  628,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,26 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,90 (дд,  $J = 8,3, 7,5$  Гц, 1H), 7,86 – 7,69 (м, 4H), 7,62 (дд,  $J = 13,1, 7,9$  Гц, 2H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,07 (кд,  $J = 7,1, 2,7$  Гц, 1H), 4,76 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,62 (дд,  $J = 15,6, 2,8$  Гц, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт,  $J = 9,0, 6,0$  Гц, 1H), 2,84 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,30 (м, 1H).

666



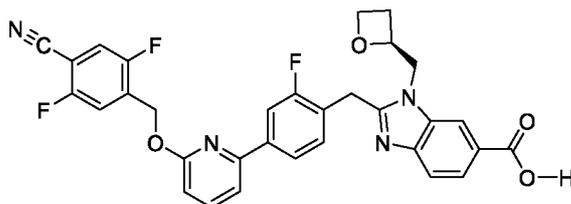
ES/MS  $m/z$  604,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 8,14 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,00 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,95 (дд,  $J = 10,0, 1,4$  Гц, 1H), 7,84 – 7,73 (м, 2H), 7,52 (дд,  $J = 11,4, 1,2$  Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J = 16,3, 10,0$  Гц, 2H), 5,73 (с, 2H), 5,06 – 4,90 (м, 1H), 4,74 (дд,  $J = 15,5, 7,3$  Гц, 1H), 4,64 – 4,54 (м, 1H), 4,51 (д,  $J = 3,5$  Гц, 2H), 4,47 (т,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,78–2,59 (м, 1H), 2,43–2,29 (м, 1H).

667



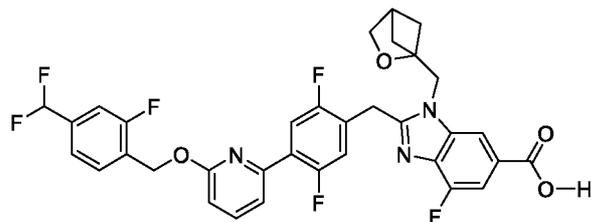
ES/MS  $m/z$  610,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,90 – 7,84 (м, 3H), 7,84 – 7,73 (м, 3H), 7,66 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,43 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,04 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 4,73 (дд,  $J = 15,5, 7,1$  Гц, 1H), 4,65 – 4,56 (м, 1H), 4,56 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт,  $J = 9,1, 5,9$  Гц, 1H), 2,79–2,65 (м, 1H), 2,42–2,31 (м, 1H). (Мультиплетный отчет)  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -73,94, -116,09, -117,40.

668



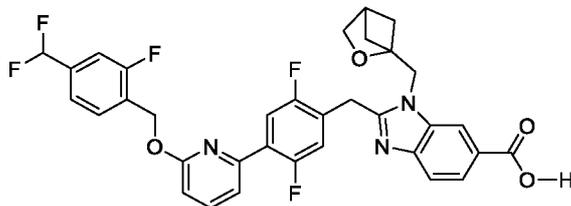
ES/MS  $m/z$  585,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,06 (дд,  $J = 9,2, 5,2$  Гц, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 3H), 7,83 – 7,70 (м, 2H), 7,68 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,43 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,05 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4,73 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,60 (дд,  $J = 15,6, 2,7$  Гц, 1H), 4,56–4,40 (м, 3H), 4,36 (дт,  $J = 9,1, 5,9$  Гц, 1H), 2,75–2,61 (м, 1H), 2,43–2,28 (м, 1H). (Мультиплетный отчет)  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -113,85 (ддд,  $J = 17,1, 9,4, 5,3$  Гц), -117,32 (дд,  $J = 11,6, 7,8$  Гц), -121,05 (ддд,  $J = 15,8, 9,2, 5,8$  Гц).

669



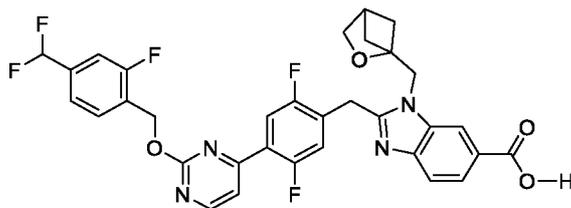
ES/MS  $m/z$  654,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,14 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,93 – 7,84 (м, 1H), 7,80 (дд,  $J = 10,5, 6,4$  Гц, 1H), 7,73 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,8$  Гц, 1H), 7,49 (дд,  $J = 11,3, 1,3$  Гц, 2H), 7,45 (дд,  $J = 7,9, 1,4$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J = 55,6$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,90 (т,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 1,93 (ддд,  $J = 4,7, 3,2, 1,6$  Гц, 2H), 1,30 (дд,  $J = 4,4, 1,7$  Гц, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -75,33, -110,79 (д,  $J = 55,6$  Гц), -117,20 (д,  $J = 7,7$  Гц), -121,46 – -122,20 (м), -122,12 – -122,93 (м), -129,78 (д,  $J = 12,1$  Гц).

670



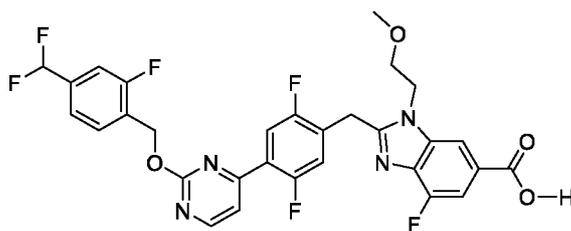
ES/MS  $m/z$  636,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,32 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,94 – 7,85 (м, 1H), 7,88 – 7,76 (м, 2H), 7,72 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,56 – 7,38 (м, 4H), 7,06 (т,  $J = 55,6$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,90 (т,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 2,03 – 1,84 (м, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO)  $\delta$  -75,27, -110,78 (д,  $J = 55,7$  Гц), -117,22 (дд,  $J = 10,3, 7,4$  Гц), -121,80 (к,  $J = 13,9, 10,4$  Гц), -122,35 (ддд,  $J = 17,2, 10,3, 6,1$  Гц).

671



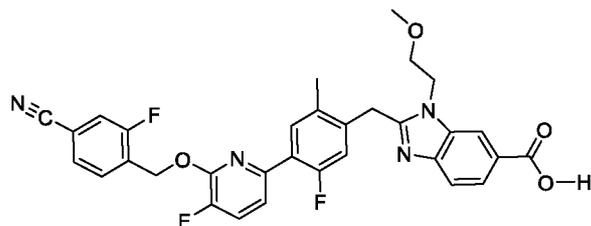
ES/MS  $m/z$  651,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,79 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,32 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J = 10,2, 6,3$  Гц, 1H), 7,84 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,75 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,67 – 7,59 (м, 2H), 7,56 – 7,44 (м, 3H), 7,07 (т,  $J = 55,6$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,90 (т,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 1,94 (ддд,  $J = 4,7, 3,3, 1,6$  Гц, 2H), 1,31 (дд,  $J = 4,4, 1,8$  Гц, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO)  $\delta$  -75,36, -110,87 (д,  $J = 55,7$  Гц), -117,08 (дд,  $J = 10,3, 7,4$  Гц), -120,12 (ддд,  $J = 18,3, 11,7, 6,2$  Гц), -121,63 (ddd,  $J = 16,3, 10,2, 6,1$  Гц).

672



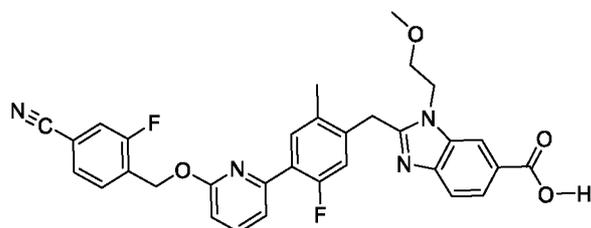
ES/MS  $m/z$  617;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,78 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J = 10,2, 6,3$  Гц, 1H), 7,75 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,64 (дд,  $J = 5,2, 1,8$  Гц, 1H), 7,57–7,38 (м, 4H), 7,07 (т,  $J = 55,6$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,62 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,68 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO)  $\delta$  -74,83, -110,87 (д,  $J = 55,7$  Гц), -117,06 (дд,  $J = 10,2, 7,4$  Гц), -119,43 – -121,02 (м), -121,72 (ддд,  $J = 16,8, 10,1, 6,1$  Гц), -129,53 (д,  $J = 11,3$  Гц).

673



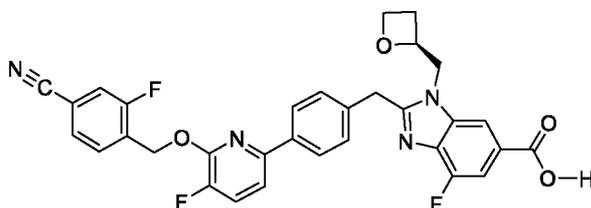
ES/MS  $m/z$  587,2; Мультиплетный отчет  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (с, 1H), 8,00–7,93 (м, 1H), 7,91–7,72 (м, 4H), 7,66 (дд,  $J = 11,0, 8,3$  Гц, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 1H), 7,12 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,63 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,69 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

674



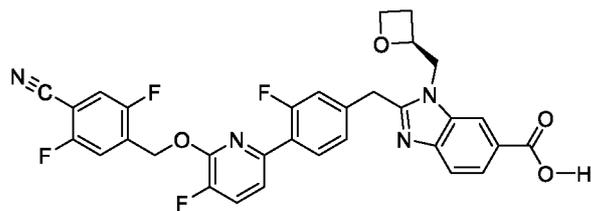
ES/MS  $m/z$  569,2; Мультиплетный отчет  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,32 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 7,92–7,82 (м, 2H), 7,80–7,67 (м, 3H), 7,65 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,64 (д,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 4,49 (бр с, 2H), 3,69 (д,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

675



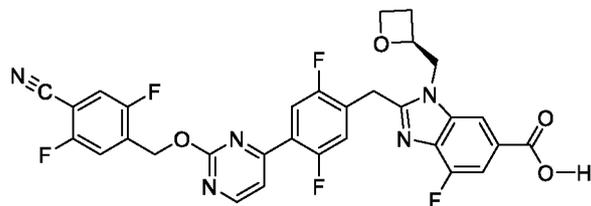
ES/MS  $m/z$  585,2; Мультиплетный отчет  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,13 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,01–7,90 (м, 3H), 7,85–7,71 (м, 3H), 7,62 (дд,  $J = 8,3, 2,8$  Гц, 1H), 7,55 – 7,47 (м, 1H), 7,43 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 5,69 (с, 2H), 4,94 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 4,70 (дд,  $J = 15,5, 7,3$  Гц, 1H), 4,61–4,52 (м, 1H), 4,54–4,40 (м, 3H), 4,40–4,30 (м, 1H), 2,63 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H).

676



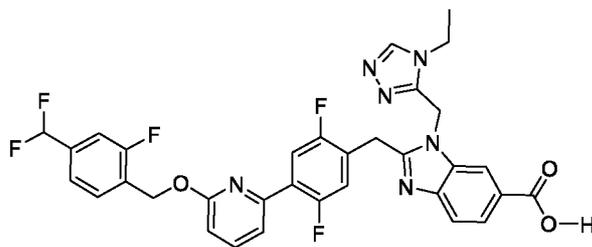
ES/MS  $m/z$  603,2; Мультиплетный отчет  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,26 (с, 2H), 8,07 (дд,  $J = 9,2, 5,1$  Гц, 1H), 7,90 – 7,78 (м, 3H), 7,75 (дд,  $J = 9,2, 5,5$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,31 (т,  $J = 11,0$  Гц, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,99 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 4,72 (дд,  $J = 15,5, 7,2$  Гц, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,47 (м, 3H), 4,39 (м, 1H).

677



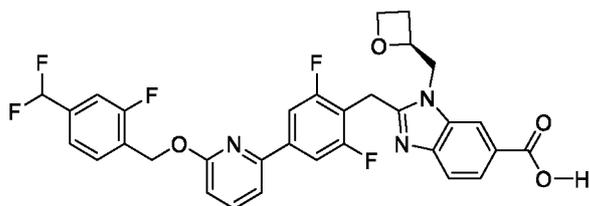
ES/MS  $m/z$  622,2; Мультиплетный отчет  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,08 (дд,  $J = 9,2, 5,2$  Гц, 1H), 7,92 (дд,  $J = 10,2, 6,2$  Гц, 1H), 7,76 (дд,  $J = 9,3, 5,6$  Гц, 1H), 7,66 (дд,  $J = 5,2, 1,8$  Гц, 1H), 7,55 – 7,45 (м, 2H), 5,62 (с, 2H), 5,07 (дт,  $J = 9,3, 4,6$  Гц, 1H), 4,80 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,66 (дд,  $J = 15,6, 2,8$  Гц, 1H), 4,59 (д,  $J = 16,9$  Гц, 1H), 4,55 – 4,45 (м, 2H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,45 – 2,33 (м, 1H).

678



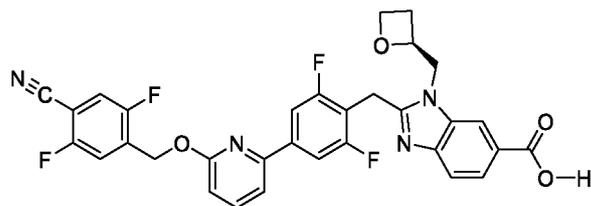
ES/MS  $m/z$  649,2; Мультиплетный отчет 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,74 (с, 1H), 8,27 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,93–7,81 (м, 2H), 7,79–7,64 (м, 3H), 7,54 – 7,42 (м, 3H), 7,36 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J = 56$  Гц, 1H), 7,00 – 6,90 (м, 1H), 6,00 (с, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,15 (к,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,35 (т,  $J = 7,3$  Гц, 3H).

679



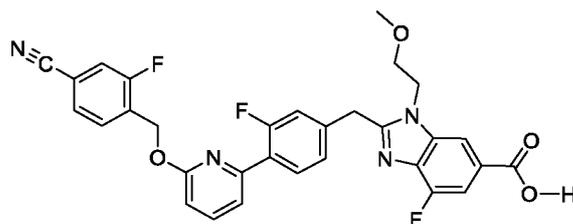
ES/MS  $m/z$  610,2; Мультиплетный отчет 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,32 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,94 – 7,79 (м, 4H), 7,74 (дд,  $J = 10,2, 7,5$  Гц, 2H), 7,60 (дд,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,54 – 7,42 (м, 2H), 7,06 (т,  $J = 56$  Гц, 1H), 7,00 – 6,89 (м, 1H), 5,12 (кд,  $J = 7,0, 2,6$  Гц), 1H), 4,86 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,71 (дд,  $J = 15,5, 2,7$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J = 17,3$  Гц, 1H), 4,57 – 4,47 (м, 2H), 4,37 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,82–2,69 (м, 1H), 2,41 (ддт,  $J = 11,2, 8,9, 6,9$  Гц, 1H).

680



ES/MS  $m/z$  603,2; Мультиплетный отчет  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,06 (дд,  $J = 9,2, 5,2$  Гц, 1H), 7,90 (к,  $J = 9,0, 8,4$  Гц, 1H), 7,89 – 7,79 (м, 3H), 7,82 – 7,72 (м, 2H), 7,60 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,01 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,13 (кд,  $J = 7,1, 2,6$  Гц, 1H), 4,86 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,72 (дд,  $J = 15,6, 2,7$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J = 17,3$  Гц, 1H), 4,58 – 4,47 (м, 2H), 4,38 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,75 (дтд,  $J = 10,6, 8,1, 6,2$  Гц, 1H), 2,41 (ддт,  $J = 11,2, 9,0, 7,0$  Гц, 1H).

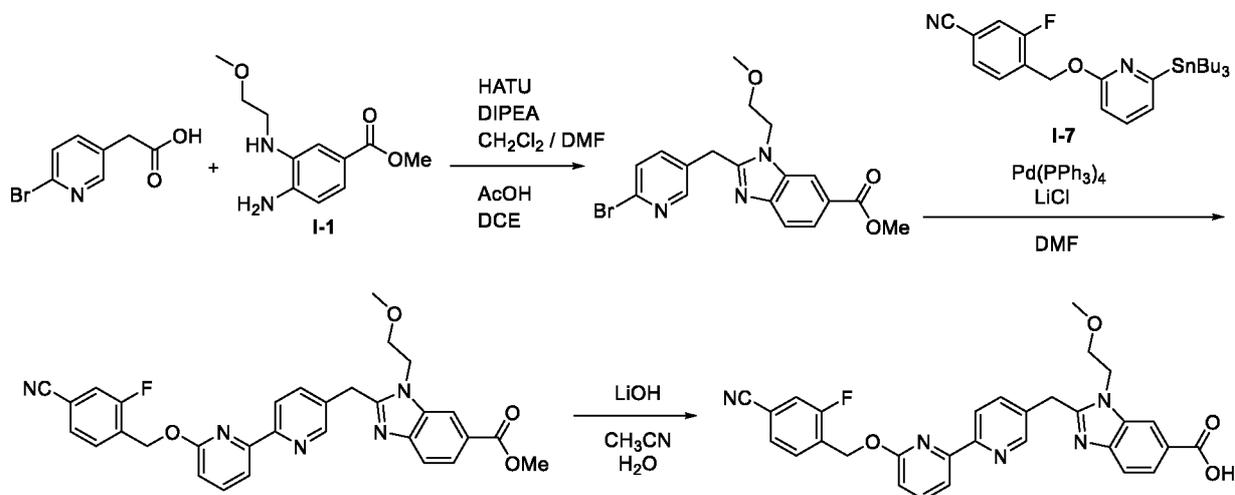
681



ES/MS  $m/z$  573,2; Мультиплетный отчет  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,08 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,95–7,82 (м, 3H), 7,80–7,69 (м, 2H), 7,56–7,43 (м, 2H), 7,35 – 7,25 (м, 2H), 6,94 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,60 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,17 (с, 3H).

**Пример 43. 2-{{6-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3-пиридил] метил}-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоновая кислота**

**Способ 7**



5

**Метил-2-{{6-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-**

**карбоксилат:** В 25 мл флакон добавляли 2-(6-бромпиридин-3-ил) уксусную кислоту (347

мг, 1, 61 ммоль), метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (I-1) (300 мг, 1, 34

ммоль) и 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат

10 (HATU) (378 мг, 1, 61 ммоль). Во флакон добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) и DMF (1 мл) и смесь

перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. N,N-

диизопропилэтиламин (1, 17 мл, 6, 69 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 часов, при этом ЖХ-МС показала превращение исходных

веществ в промежуточный амид. Смесь разводили EtOAc (100 мл) и промывали насыщ.

15 водн. NH<sub>4</sub>Cl (2x 20 мл) и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2x 20 мл). Органический слой сушили

над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный

материал растворяли в уксусной кислоте (1, 5 мл) и дихлорэтано (1 мл) и перемешивали 2

часа при 60 °С. ЖХ-МС показала превращение промежуточного амида в желаемый

продукт и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал

20 очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны, затем MeOH/EtOAc) с

получением продукта: ES/MS: 404, 066 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-{{6-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3-**

**пиридил] метил}-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат:** Во флакон

добавляли метил-2-{{6-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-

25 карбоксилат (40 мг, 0, 0989 ммоль), 3-фтор-4-{{6-трибутилстаннил-2-пиридил} оксиметил]

бензонитрил (I-7) (51 мг, 0, 0989 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (23 мг, 0, 0198 ммоль) и хлорид лития (12, 6 мг, 0, 297 ммоль). MLN 0; 5 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 секунд. Флакон закрывали и перемешивали в течение ночи при 100 °С. ЖХ-МС показала превращение исходного вещества в желаемый продукт, и сосуд  
5 охлаждали до комнатной температуры. Смесь переносили непосредственно в колонку для загрузки и неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны, затем MeOH/EtOAc) с получением необходимого продукта: ES/MS: 552. 274 (M+H<sup>+</sup>).

**2-{{6-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3-пиридил]**

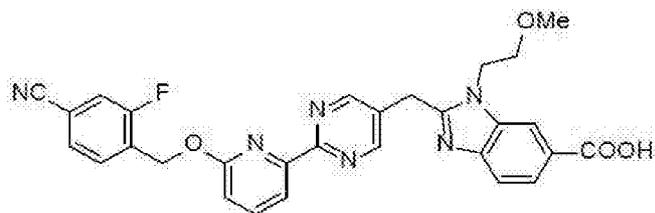
10 **метил}-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоновая кислота:** Во флакон 40 мл добавляли метил-2-{{6-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3-пиридил] метил}-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (16, 9 мг, 0, 0306 ммоль) и добавляли ацетонитрил (1 мл). К смеси добавляли LiOH (2 мг, 0, 09 ммоль) растворяли в воде (0, 2 мл) и смесь перемешивали 1 час при 60 °С. ЖХ-МС показала превращение  
15 исходного вещества в продукт. Смесь подкисляли 50% лимонной кислотой (0, 2 мл) и добавляли 2 капли трифторуксусной кислоты. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0. 1% TFA) с получением продукта из примера 43 в виде трифторацетатной соли: ES/MS: 538. 448 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8. 78–8. 70 (м, 1H), 8. 54 (дд, J = 1. 5, 0. 7 Гц, 1H), 8. 45 (дд, J = 8. 2, 0. 8 Гц, 1H), 8. 20 (дд, J = 8. 6, 1. 5 Гц, 1H), 8. 12–8. 02 (м, 2H), 7. 92 (дд, J = 8. 3, 7. 5 Гц, 1H), 7. 81–7. 73 (м, 2H), 7. 68–7. 56 (м, 2H), 7. 05 (дд, J = 8. 2, 0. 7 Гц, 1H), 5. 71 (с, 2H), 4. 83 (т, J = 4. 9 Гц, 2H), 4. 80 (с, 2H), 3. 85 (дд, J = 5. 4, 4. 4 Гц, 2H), 3. 32 (с, 3H).

**Примеры 44-45, 102, 425, 434, 601 и 682-684. Соединения, полученные способом 7**

25 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 7, включают следующие примеры.

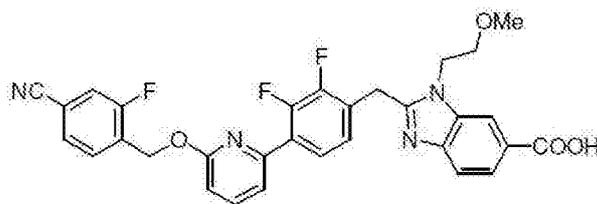
Пример	Структура/название/характеристика
--------	-----------------------------------

44



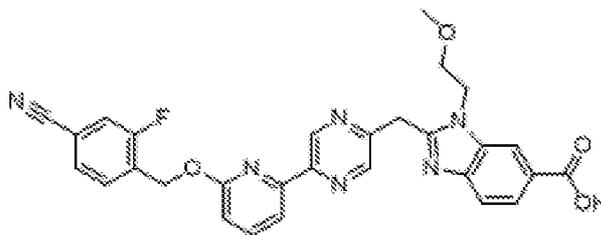
2-(2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-5-ил метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 539, 3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.01 (с, 2H), 8.51 (т, J = 1.0 Гц, 1H), 8.22 (дд, J = 7.5, 0.8 Гц, 1H), 8.17 (дд, J = 8.6, 1.5 Гц, 1H), 7.93 (дд, J = 8.3, 7.4 Гц, 1H), 7.87 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.75 (дд, J = 8.6, 0.6 Гц, 1H), 7.65 - 7.51 (м, 2H), 7.09 (дд, J = 8.3, 0.8 Гц, 1H), 5.76 (с, 2H), 4.82 (т, J = 5.0 Гц, 2H), 4.76 (с, 2H), 3.86 (т, J = 4.9 Гц, 2H), 3.31 (с, 3H).

45



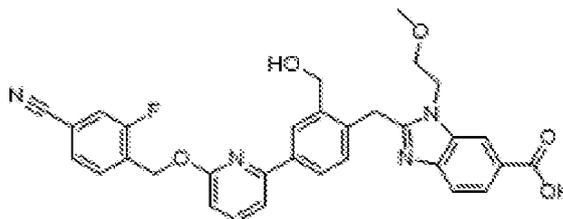
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,3-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 573, 3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.45 (д, J = 1.2 Гц, 1H), 8.13 (дд, J = 8.5, 1.5 Гц, 1H), 7.85 (дд, J = 8.3, 7.5 Гц, 1H), 7.82 - 7.56 (м, 5H), 7.53 (дд, J = 7.4, 1.5 Гц, 1H), 7.28 - 7.20 (м, 1H), 6.95 (дд, J = 8.3, 0.7 Гц, 1H), 5.62 (с, 2H), 4.82 - 4.64 (м, 4H), 3.81 (т, J = 4.9 Гц, 2H), 3.31 (с, 3H).

102



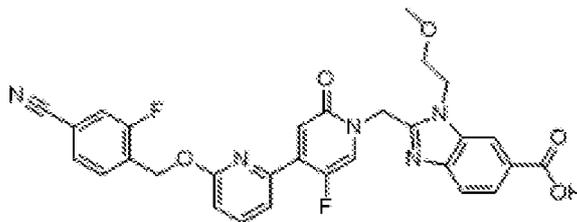
2-(5-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиразин-2-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  539,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  9,39 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,80 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,29 – 8,13 (м, 1H), 8,07 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,90 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,74 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,65 – 7,50 (м, 2H), 7,03 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,82 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,81 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,24 (с, 3H).

425



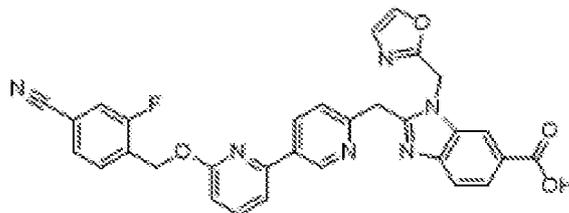
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(гидроксиметил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  567,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,04 (дд,  $J = 8,0, 1,9$  Гц, 1H), 7,82 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,75 (дт,  $J = 7,6, 3,2$  Гц, 2H), 7,65 – 7,54 (м, 3H), 7,41 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,90 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,85 – 4,80 (м, 4H), 4,76 (с, 2H), 3,85 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,36 (с, 3H).

434



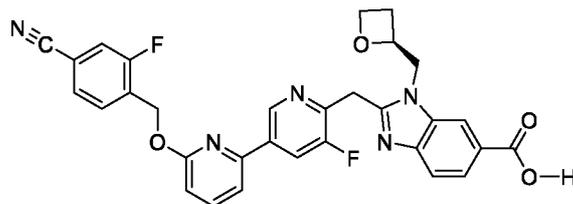
2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5'-фтор-2'-оксо-[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-илметил-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  572,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,35 (с, 1H), 8,08 – 7,98 (м, 2H), 7,91 – 7,84 (м, 1H), 7,74 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,69 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 3H), 7,15 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 7,05 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,59 (с, 2H), 4,76 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,81 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).

601

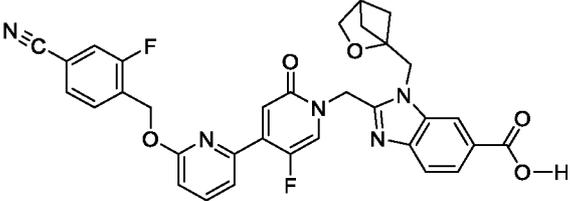
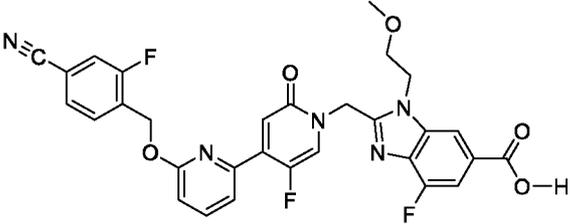


2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-илметил-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  561,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,07 (дд,  $J = 2,3, 0,8$  Гц, 1H), 8,55 – 8,40 (м, 2H), 8,16 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,89 – 7,77 (м, 3H), 7,73 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,68 – 7,50 (м, 4H), 7,07 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7,00 – 6,92 (м, 1H), 6,00 (с, 2H), 5,66 (с, 2H), 3,32 (д,  $J = 1,7$  Гц, 2H).

682



ES/MS  $m/z$  568,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,04 (т,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,33 (дд,  $J = 10,9, 1,8$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,96 – 7,86 (м, 2H), 7,81 – 7,69 (м, 4H), 7,57 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,14 – 4,98 (м, 1H), 4,82 – 4,59 (м, 4H), 4,50 (к,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,36 (дт,  $J = 9,1, 6,0$  Гц, 1H), 2,71 (дт,  $J = 15,4, 7,1$  Гц, 1H), 2,43–2,30 (м, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -115,87 (дд,  $J = 10,0, 6,9$  Гц), -125,19 (д,  $J = 10,9$  Гц).

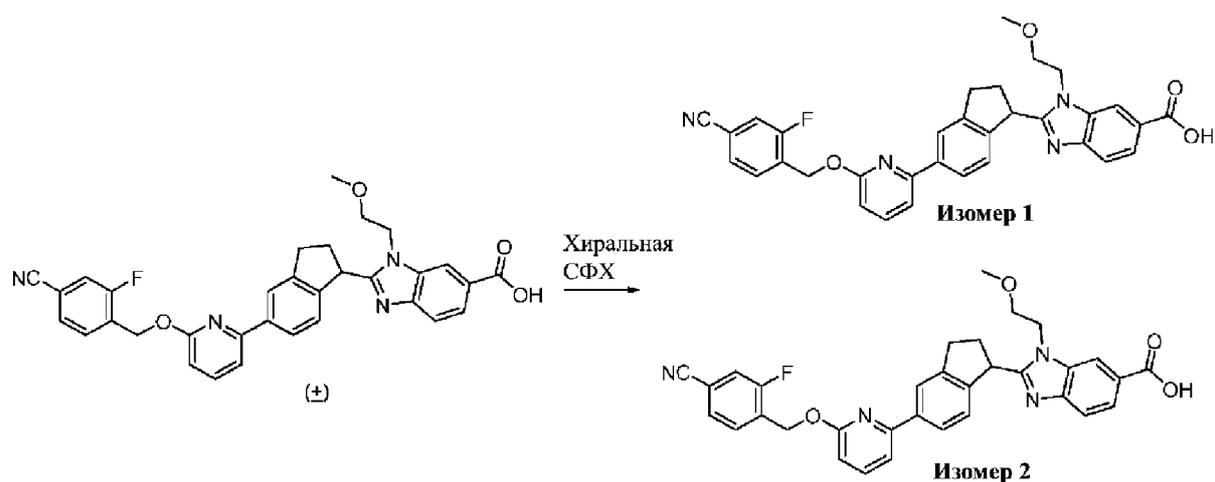
683	 <p>ES/MS m/z 610,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,97 – 7,87 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,77–7,68 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,90 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 1,98–1,92 (м, 2H), 1,42–1,23 (м, 2H).</p>
684	 <p>ES/MS m/z 584,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,30 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,97 – 7,87 (м, 2H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,77–7,69 (м, 2H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,58 – 5,50 (м, 3H), 5,42 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,14 – 5,04 (м, 1H), 4,84 (дд, J = 15,5, 6,9 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 15,4, 2,7 Гц, 1H), 4,54 – 4,44 (м, 1H), 4,40 – 4,30 (м, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,43 – 2,34 (м, 1H).</p>

**Пример 46. 2-(5-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-метоксиэтил) 1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1**

**Пример 47. 2-(5-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изрмер 2**

5

Способ 8



**2-(5-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-**

**инден-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: Пример**

36 получали аналогично способу 6, начиная с 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоновой

5 кислоты. Рацемическую смесь подвергали SFC (колонка IB, 45% MeOH-DEA) с

получением соответствующих энантиомеров. **Изомер 1 (пример 46):** ES/MS: 563. 532

(M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8. 62 (д, J = 1. 2 Гц, 1H), 8. 25 (дд, J = 8. 6, 1. 4

Гц, 1H), 8. 06 (с, 1H), 7. 97–7. 89 (м, 1H), 7. 85–7. 70 (м, 3H), 7. 67–7. 51 (м, 3H), 7. 22 (д, J

= 8. 0 Гц, 1H), 6. 88 (д, J = 8. 1 Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 5. 36 (т, J = 8. 4 Гц, 1H), 4. 97 (т, J = 4.

10 9 Гц, 2H), 3. 95–3. 86 (м, 2H), 3. 38 (с, 3H), 3. 30–3. 20 (м, 2H), 2. 94 (дтд, J = 12. 3, 8. 1, 3. 8

Гц, 1H), 2. 43 (дк, J = 12. 9, 8. 7 Гц, 1H); **Изомер 2 (пример 47):** ES/MS: 563. 385 (M+H<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8. 62 (д, J = 1. 3 Гц, 1H), 8. 25 (дд, J = 8. 6, 1. 4 Гц, 1H), 8.

06 (д, J = 1. 6 Гц, 1H), 7. 92 (д, J = 8. 1 Гц, 1H), 7. 86–7. 69 (м, 3H), 7. 67–7. 47 (м, 3H), 7. 22

(д, J = 8. 0 Гц, 1H), 6. 88 (д, J = 8. 1 Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 5. 36 (т, J = 8. 5 Гц, 1H), 5. 00–4.

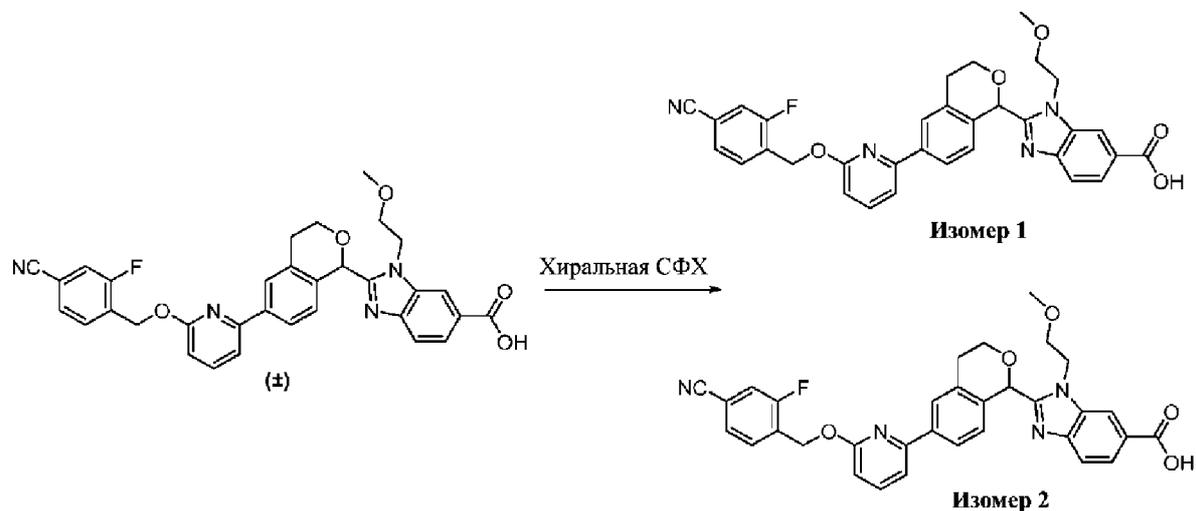
15 94 (м, 2H), 3. 91 (т, J = 4. 9 Гц, 2H), 3. 38 (с, 3H), 3. 29–3. 22 (м, 2H), 2. 94 (дтд, J = 12. 2, 8.

0, 3. 7 Гц, 1H), 2. 43 (дк, J = 12. 8, 8. 7 Гц, 1H).

**Пример 48. 2-(6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-изомер карбоновой кислоты 1**

**Пример 49. 2-(6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-изомер карбоновой кислоты 2**

5 **Способ 9**

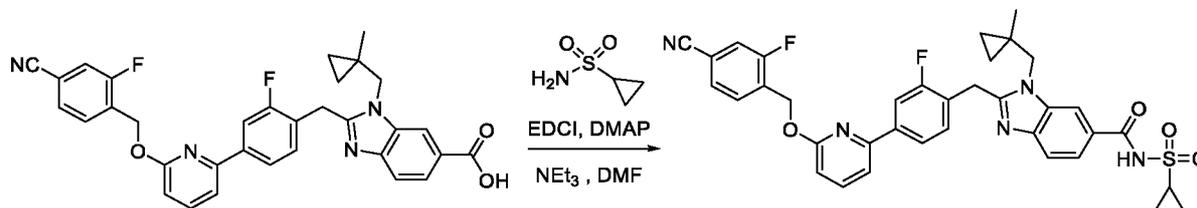


**2-(6-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)изохроман-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: Пример 37**

получали аналогично способу 6, начиная с I-9. Рацемическую смесь подвергали СФХ (колонка IG, 10 45% EtOH-IPA-NH<sub>3</sub>) с получением соответствующих энантиомеров. Изомер 1 (пример 48): ES/MS: 579. 357 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8. 44 (д, J = 1. 3 Гц, 1H), 8. 08 (дд, J = 8. 6, 1. 5 Гц, 1H), 7. 96 (с, 1H), 7. 88–7. 70 (м, 4H), 7. 68–7. 49 (м, 3H), 7. 01 (д, J = 8. 2 Гц, 1H), 6. 87 (д, J = 8. 2 Гц, 1H), 6. 51 (с, 1H), 5. 65 (с, 2H), 4. 78–4. 59 (м, 2H), 4. 25 (дт, J = 10. 8, 5. 2 Гц, 1H), 4. 08 (ддд, J = 11. 8, 7. 9, 4. 5 Гц, 1H), 3. 72 (дт, J = 9. 4, 4. 4 Гц, 1H), 3. 66–3. 56 (м, 1H), 3. 26 (с, 3H), 3. 26–3. 00 (M+H<sup>+</sup>). Изомер 2 (пример 49): ES/MS: 15 579. 489 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8. 52–8. 45 (м, 1H), 8. 12 (дд, J = 8. 6, 1. 5 Гц, 1H), 7. 97 (с, 1H), 7. 86 (дд, J = 8. 2, 1. 9 Гц, 1H), 7. 83–7. 70 (м, 3H), 7. 66–7. 51 (м, 3H), 7. 03 (д, J = 8. 2 Гц, 1H), 6. 88 (д, J = 8. 1 Гц, 1H), 6. 55 (с, 1H), 5. 65 (с, 2H), 4. 83–4. 63 (м, 2H), 4. 23 (дт, J = 10. 9, 5. 2 Гц, 1H), 4. 09 (ддд, J = 11. 7, 7. 6, 4. 4 Гц, 1H), 3. 75 (дт, J = 20 9. 4, 4. 4 Гц, 1H), 3. 70–3. 59 (м, 1H), 3. 28 (с, 3H), 3. 25–3. 03 (м, 2H).

**Пример 50. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-N-(циклопропилсульфонил)-1-(1-метилциклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид**

**Способ 10**



**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-N-(циклопропилсульфонил)-1-(1-метилциклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид (пример 50):**

2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-

фторбензил)-1-(1-метилциклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

10 (пример 9,18. 5 мг, 0, 033 ммоль), циклопропансульфонамид (11. 9 мг, 0, 098 ммоль), 4-(диметиламино)-пиридин (16. 8 мг, 0, 14 ммоль) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (26. 4 мг, 0, 138 ммоль) растворяли в N, N-

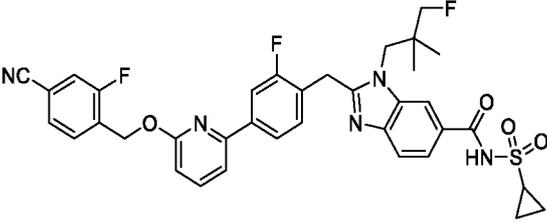
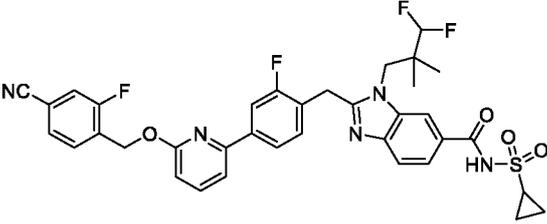
15 диметилформамиде (1, 0 мл) и добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0, 051 мл, 0. 29 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После этого реакцию гасили добавлением 0, 1 мл трифторуксусной кислоты и очищали с помощью

ОФ-ВЭЖХ (элюент: 15–70% MeCN/вода с 0, 1% TFA) с получением продукта в виде трифторацетатной соли: ES/MS: 668. 3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8. 47 (дд, J = 1. 6, 0. 6 Гц, 1H), 8. 03 (дд, J = 8. 6, 1. 6 Гц, 1H), 7. 95–7. 77 (м, 4H), 7. 74 (т, J = 7. 6 Гц, 1H), 7. 68–7. 54 (м, 3H), 7. 49 (т, J = 7. 9 Гц, 1H), 6. 92 (д, J = 8. 1 Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 4. 70

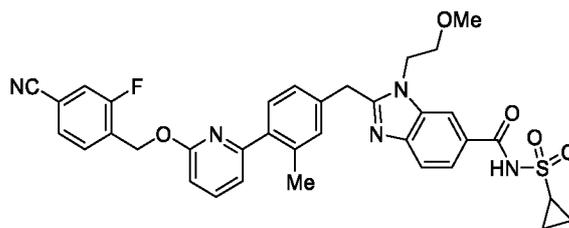
20 (с, 2H), 4. 53 (с, 2H), 3. 22 (ддд, J = 12. 9, 8. 2, 4. 9 Гц, 1H), 1. 44–1. 29 (м, 2H), 1. 27–1. 13 (м, 2H), 1. 06 (с, 3H), 0. 81 - 0. 78 (м, 2H), 0. 68–0. 51 (м, 2H).

**Примеры 51-57 163 и 685. Соединения, полученные способом 10**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 10, включают следующие примеры.

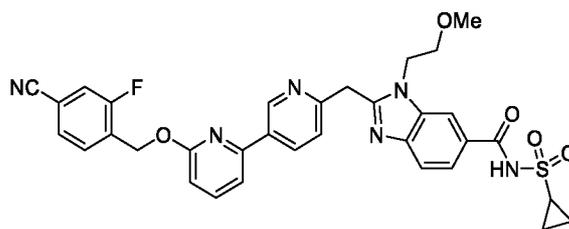
Пример	Структура/название/характеристика
51	<div style="text-align: center;">  </div> <p data-bbox="359 566 1385 987">2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-N-(циклопропилсульфонил)-1-(3-фтор-2,2-диметилпропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид: ES/MS m/z 668, 5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 58 - 8. 48 (м, 1H), 8. 07 (дд, J = 8. 6, 1. 6 Гц, 1H), 7. 97 - 7 86 (м, 2H), 7. 85 - 7. 77 (м, 2H), 7. 73 (т, J = 7. 5 Гц, 1H), 7. 64 - 7. 50 (м, 4H), 6. 92 (д, J = 8. 2 Гц, 1H), 5. 65 (с, 2H), 4. 75 (с, 2H), 4. 62 (с, 2H), 4. 35 (д, J = 47. 6 Гц, 2H), 3. 21 (тт, J = 8. 0, 4. 8 Гц, 1H), 1. 43 - 1. 27 (м, 2H), 1. 27 - 1. 09 (м, 8H).</p>
52	<div style="text-align: center;">  </div> <p data-bbox="359 1357 1385 1778">2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-N-(циклопропилсульфонил)-1-(3,3-дифтор-2,2-диметилпропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид: ES/MS m/z 706, 3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 49 (д, J = 1. 4 Гц, 1H), 8. 06 (дд, J = 8. 6, 1. 6 Гц, 1H), 7. 96-7. 85 (м, 2H), 7. 85-7. 77 (м, 2H), 7. 73 (т, J = 7. 5 Гц, 1H), 7. 65-7. 49 (м, 4H), 5. 97 (т, J = 55. 7 Гц, 1H), 5. 65 (с, 2H), 4. 74 (с, 2H), 4. 71 (с, 2H), 3. 21 (тт, J = 8. 0, 4. 7 Гц, 1H), 1. 36 (кд, J = 5. 7, 1. 3 Гц, 2H), 1. 27 (s, 6H), 1. 23-1. 09 (м, 2H).</p>

53



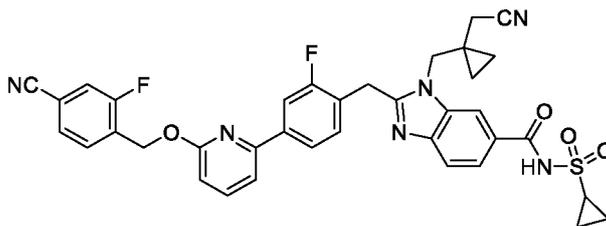
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-метилбензил)-N-(циклопропилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид: ES/MS  $m/z$  654, 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8.40 (с, 1H), 8.09 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.88 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.86 - 7.77 (м, 1H), 7.67 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.55 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2H), 7.41 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.31 - 7.23 (м, 2H), 7.14 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.90 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 5.51 (с, 2H), 4.76 - 4.57 (м, 4H), 3.76 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H), 3.26 (с, 3H), 3.20 - 3.07 (м, 1H), 2.28 (с, 3H), 1.34 - 1.27 (м, 2H), 1.20 - 1.09 (м, 2H).

54



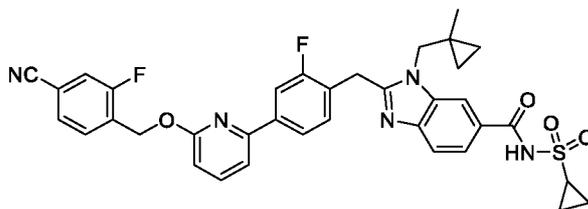
2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)метил)-N-(циклопропилсульфонил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид: ES/MS  $m/z$  641, 3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.15 (дд,  $J = 2.3, 0.8$  Гц, 1H), 8.52 (дд,  $J = 8.2, 2.3$  Гц, 1H), 8.47 (д,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 8.08 (дд,  $J = 8.6, 1.6$  Гц, 1H), 7.89-7.78 (м, 2H), 7.76-7.65 (м, 2H), 7.63-7.49 (м, 3H), 6.94 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 5.63 (с, 2H), 4.85 (с, 2H), 4.80 (т,  $J = 5.0$  Гц, 2H), 3.81 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H), 3.25 (с, 3H), 3.21-3.14 (м, 1H), 1.42-1.28 (м, 2H), 1.22-1.08 (м, 2H).

55



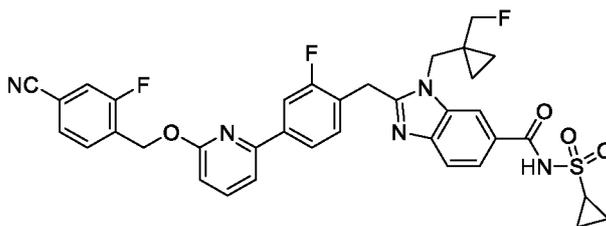
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(1-цианометил)циклопропил)метил)-N-(циклопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид: ES/MS  $m/z$  693, 2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.03 (с, 1H), 8.36 (д,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 7.98 - 7.83 (м, 5H), 7.83 - 7.78 (м, 1H), 7.77 - 7.71 (м, 2H), 7.66 (дд,  $J = 12.8, 8.0$  Гц, 2H), 7.49 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 6.94 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 5.63 (с, 2H), 4.55 (с, 2H), 4.49 (с, 2H), 3.19 (тт,  $J = 7.9, 4.9$  Гц, 1H), 2.73 (с, 2H), 1.27 - 1.08 (м, 4H), 0.78 (д,  $J = 4.3$  Гц, 2H), 0.74 (д,  $J = 4.4$  Гц, 2H).

56



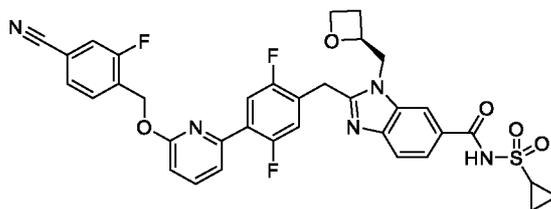
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-N-(циклопропилсульфонил)-3-(1-метилциклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксамид: ES/MS  $m/z$  669, 3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.80 (с, 1H), 8.14 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.99 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.95 - 7.82 (м, 4H), 7.82 - 7.71 (м, 3H), 7.68 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.50 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.94 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 5.63 (с, 3H), 4.54 (с, 2H), 4.53 (с, 3H), 3.22 - 3.10 (м, 1H), 1.23 (к,  $J = 3.4$  Гц, 2H), 1.19 - 1.08 (м, 2H), 0.97 (с, 3H), 0.86 (д,  $J = 4.6$  Гц, 3H), 0.44 (т,  $J = 3.0$  Гц, 2H).

57



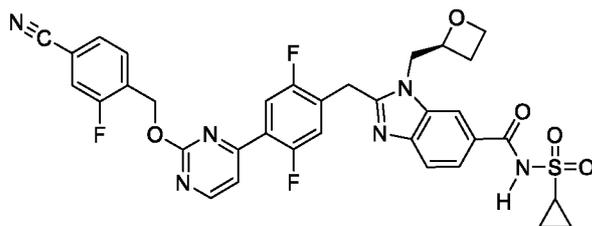
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-N-(циклопропилсульфонил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид: ES/MS  $m/z$  686, 6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.48 (с, 1H), 8.04 (дд,  $J = 8.5, 1.5$  Гц, 1H), 7.94 - 7.85 (м, 2H), 7.85 - 7.77 (м, 2H), 7.73 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.61 (дд,  $J = 9.7, 1.5$  Гц, 1H), 7.57 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.50 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 5.65 (с, 2H), 4.74 (с, 2H), 4.72 (с, 2H), 4.26 (д,  $J = 48.7$  Гц, 2H), 3.21 (тт,  $J = 8.0, 4.8$  Гц, 1H), 1.35 (тт,  $J = 5.5, 3.2$  Гц, 2H), 1.22 - 1.13 (м, 2H), 1.01 (т,  $J = 5.2$  Гц, 2H), 0.90 (т,  $J = 5.4$  Гц, 2H).

163



(S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-N-(циклопропилсульфонил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид: ES/MS  $m/z$  688,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  11,98 (с, 1H), 8,32 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,95–7,86 (м, 2H), 7,81–7,69 (м, 4H), 7,65 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,56–7,50 (м, 1H), 7,39 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,18 - 5,08 (м, 1H), 4,76 (дд,  $J = 15,4, 7,3$  Гц, 1H), 4,66 - 4,37 (м, 5H), 3,23 - 3,13 (м, 1H), 2,80 - 2,70 (м, 1H), 2,48–2,45 (м, 1H), 1,25–1,08 (м, 4H).

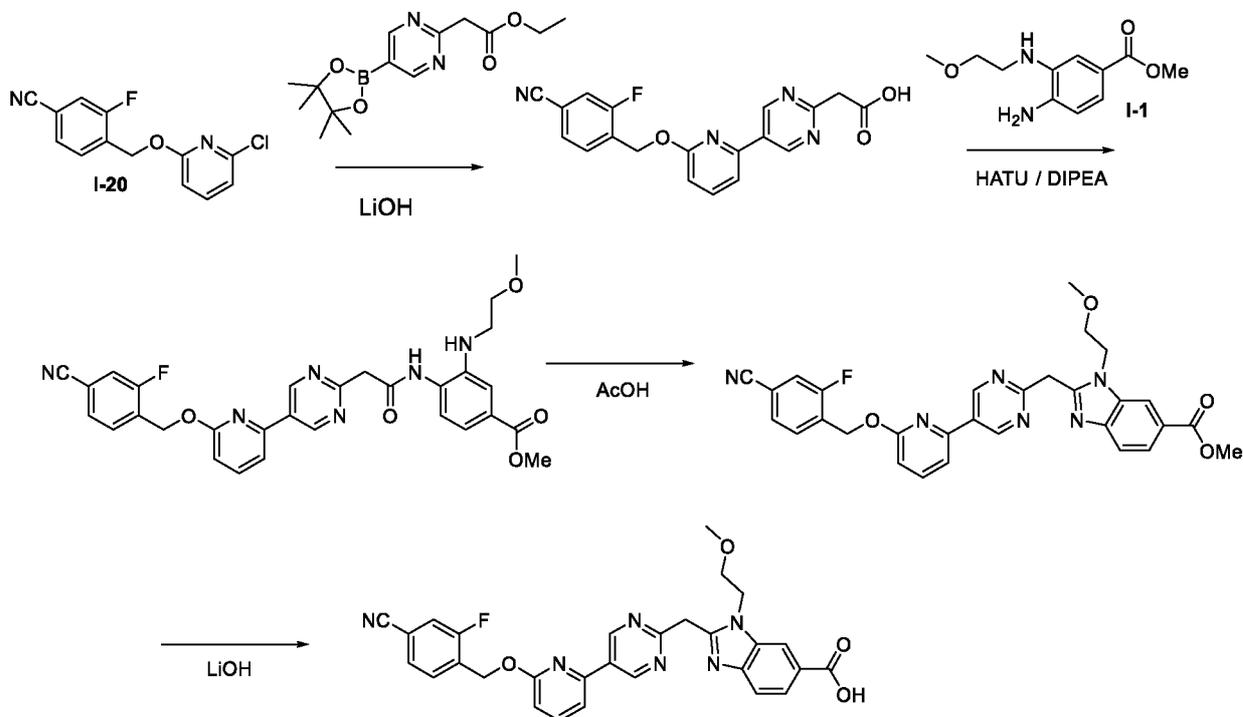
685



ES/MS  $m/z$  689,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,71 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,41 – 8,23 (м, 1H), 8,08 – 7,89 (м, 2H), 7,89 – 7,70 (м, 2H), 7,70–7,54 (м, 3H), 7,37 (дд,  $J = 11,3, 5,9$  Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,27 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 4,79–4,56 (м, 4H), 4,51 (дт,  $J = 9,1, 5,9$  Гц, 1H), 3,26–3,12 (м, 1H), 3,01–2,70 (м, 1H), 2,64–2,40 (м, 1H), 1,48–1,23 (м, 3H), 1,23 – 1,00 (м, 2H).  
(Мультиплетный отчет)  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,91, -117,57 (т,  $J = 9,4$  Гц), -118,99 – -121,85 (м), -121,85 – -124,78 (м).

**Пример 58. 2-(5-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 11**



5

**2-(5-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)пиримидин-2-ил)уксусная кислота:** К раствору 4-((6-хлорпиримидин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила (I-20) (200 мг, 0, 76 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли XPhos Pd G2 (52 мг, 0, 069

ммоль), карбонат натрия (43 мг, 0,69 ммоль) и этил 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)ацетат (200 мг, 0,69 ммоль). Полученный раствор дегазировали путем барботирования аргона в течение 5 минут, герметизировали и нагревали в течение 2 часов при 100 °С. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны). Затем этил 2-(5-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)ацетат (20 мг, 0,05 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1 мл), после чего добавляли LiOH (2,5 мг, 0,1 ммоль) в виде раствора в воде (0,25 мл) и перемешивали полученную смесь при 60 °С в течение 1 ч. Смесь доводили до pH 2 с помощью 1,0 М раствора лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали, ES/MS: 365. 1 (M+H<sup>+</sup>).

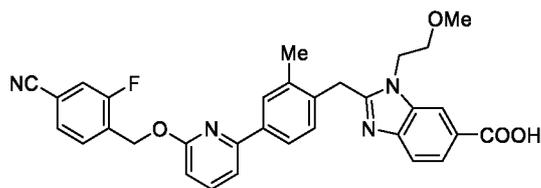
**2-(5-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 58):** 2-(5-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)уксусную кислоту превращали в конечное соединение, как описано в процедуре 1, заменяя 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)фенил)уксусную кислоту на 2-(5-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)уксусную кислоту. ES/MS: 539. 3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.33 (с, 2H), 8.53 (д, J = 1.3 Гц, 1H), 8.21 (дд, J = 8.6, 1.4 Гц, 1H), 7.92–7.77 (м, 2H), 7.77–7.49 (м, 4H), 6.97 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 5.63 (с, 2H), 4.79 (т, J = 5.0 Гц, 4H), 3.78 (т, J = 4.9 Гц, 2H), 3.21 (с, 3H).

### **Примеры 59 и 686. Соединения, полученные способом 11**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 11, включают в себя следующий пример.

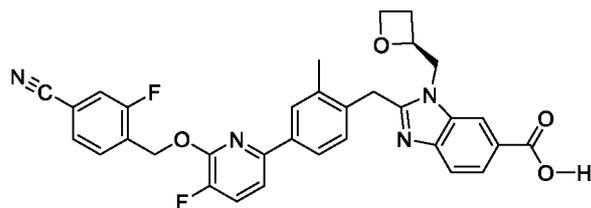
Пример	Структура/название/характеристика
--------	-----------------------------------

59



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 551, 7;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.56 (с, 1H), 8.22 (дд,  $J = 8.6, 1.4$  Гц, 1H), 7.96 (д,  $J = 1.9$  Гц, 1H), 7.88 (дд,  $J = 8.0, 1.9$  Гц, 1H), 7.83-7.66 (м, 4H), 7.65-7.47 (м, 4H), 7.29 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.86 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 5.63 (с, 2H), 4.84-4.67 (м, 5H), 3.83 (т,  $J = 4.9$  Гц, 2H), 3.33-3.24 (м, 2H), 2.38 (с, 3H).

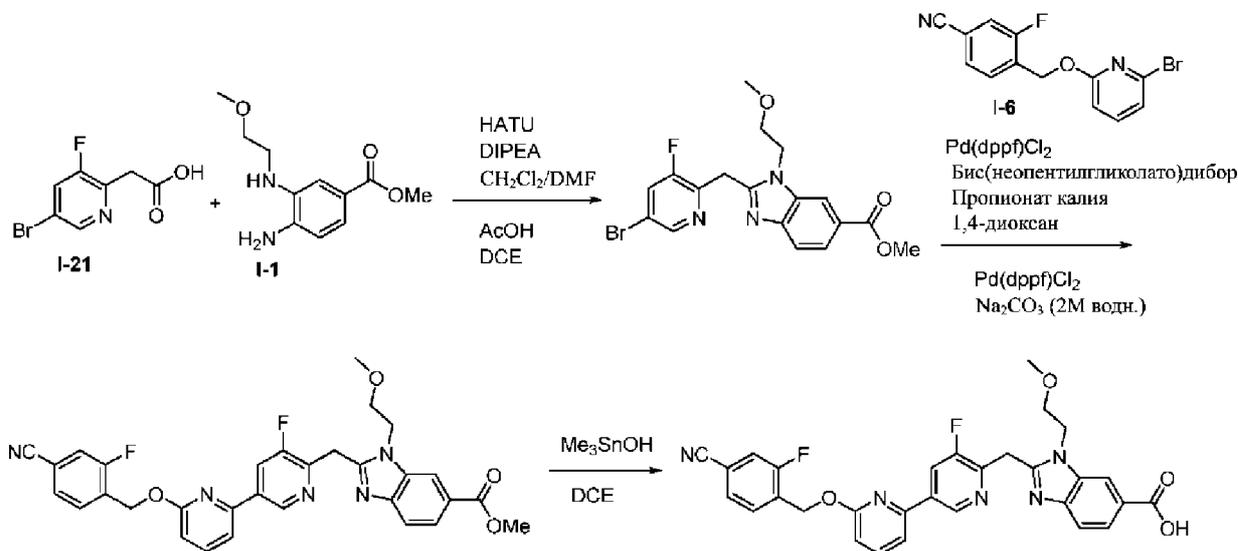
686



ES/MS m/z 581,2; (Мультиплетный отчет)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,27 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 7,79 (м, 7H), 7,60 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,17 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,52 – 4,42 (м, 3H), 2,7 (м, 2H), 2,33 (м, 2H).

**Пример 60. 2-{{5-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-фтор-2-пиридил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 12**



5

**метил-2-[(5-бром-3-фтор-2-пиридил) метил]-3-(2-метоксиэтил)**

**бензимидазол-5-карбоксилат:** Во флакон 40 мл добавляли 2-(5-бром-3-фтор-2-пиридил) уксусную кислоту (344 мг, 1, 47 ммоль) (I-21), метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино) бензоат (I-1) (300 мг, 1, 34 ммоль) и 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-

10

тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) (378 мг, 1, 61 ммоль). Во флакон добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) и DMF (1 мл) и смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. N,N-диизопропилэтиламин (1, 17 мл, 6, 69 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, при этом ЖХ-МС показала превращение исходных веществ в промежуточный амид. Смесь разводили EtOAc (100 мл) и промывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (2x 20 мл) и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2x 20 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

15

Неочищенный материал растворяли в уксусной кислоте (2 мл) и дихлорэтано (2 мл) и перемешивали 2 часа при 60 °С. ЖХ-МС показала превращение промежуточного амида в желаемый продукт и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 422. 701 (M+H<sup>+</sup>).

20

**Метил2-{{5-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-фтор-2-пиридил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат:**

Во флакон добавляеметил2-[(5-бром-3-фтор-2-пиридил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (150 мг, 0, 355 ммоль), бис(неопентилгликолат)дибор (104 мг, 0, 462 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40 мг, 0, 053 ммоль) и пропионат калия (120 мг, 1, 07 ммоль). 1,4-диоксан (1.

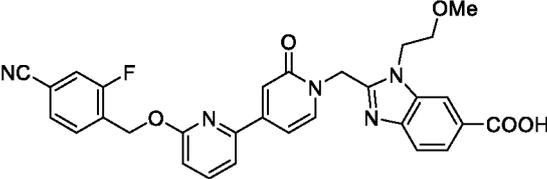
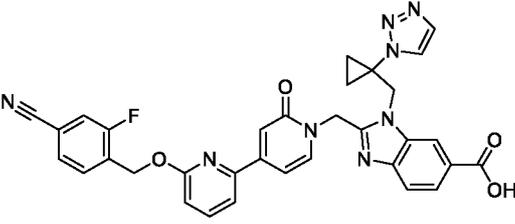
25

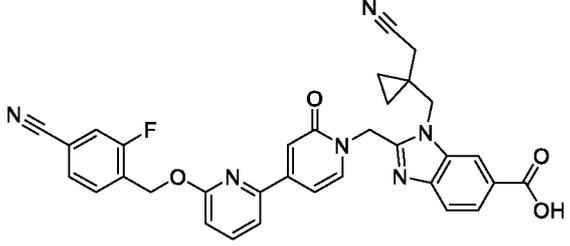
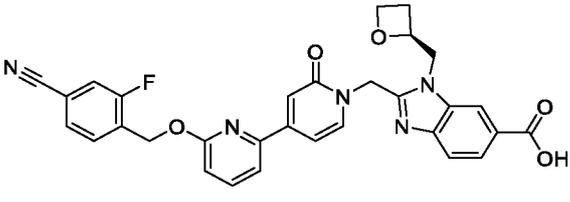
5 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 секунд. Флакон закрывали и смесь нагревали в течение 1 часа при 120 °С. Флакон охлаждали, и ЖХ-МС показала превращение исходного арильного бромида в промежуточную бороновую кислоту. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 мг, 0, 025 ммоль) и 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-6) (109 мг, 0, 355 ммоль) и колбу закрывали и перемешивали 1 час при 90 °С. ЖХМС показала превращение в желаемый продукт, а колбу охлаждали до комнатной температуры. Органический слой переносили непосредственно в колонку для загрузки и неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 570. 585 (M+H<sup>+</sup>).

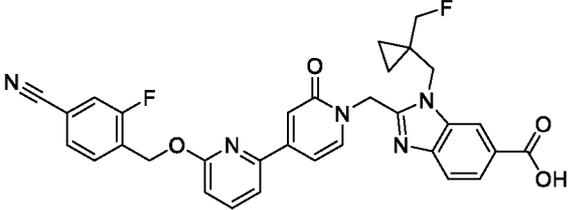
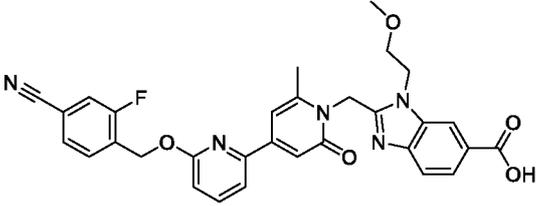
10 **2-{[5-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-фтор-2-пиридил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**: В 40 мл флакон добавляли метил2-{[5-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-3-фтор-2-пиридил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (105 мг, 0, 184 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (1 мл). К смеси добавляли гидроксид триметилолова (333 мг, 1. 84 ммоль) и смесь перемешивали 48 часов при 80 °С. ЖХ-МС показала превращение исходного вещества в продукт. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (1, 5 мл) и воду (0, 2 мл). Смесь подкисляли 10 каплями трифторуксусной кислоты и смесь фильтровали через ародиск. Фильтрат очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0. 1% TFA) с получением продукта **Пример 60** в качестве трифторацетатной соли: ES/MS: 556. 450 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 99 (к, J = 1. 4 Гц, 1H), 8. 54 (с, 1H), 8. 29 (дт, J = 10. 7, 1. 3 Гц, 1H), 8. 22 (дд, J = 8. 5, 1. 5 Гц, 1H), 7. 90–7. 77 (м, 2H), 7. 73 (т, J = 7. 5 Гц, 1H), 7. 68–7. 54 (м, 3H), 6. 97 (д, J = 8. 3 Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 4. 83–4. 79 (м, 2H), 3. 81 (т, J = 5. 0 Гц, 2H), 3. 26 (с, 3H).

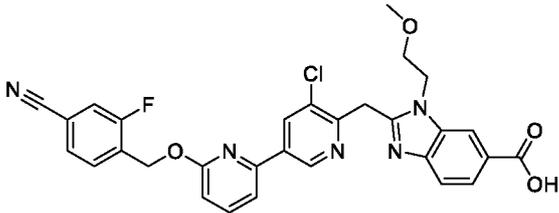
### **Примеры 61, 421–424, 437 и 518. Соединения, полученные способом 12**

25 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 12, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
61	 <p>2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-2'-оксо-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 554, 3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35 (с, 1H), 8.01 (дд, J = 8.6, 1.5 Гц, 1H), 7.93 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 7.86 (т, J = 7.9 Гц, 1H), 7.75 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.68 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 7.65 - 7.52 (м, 3H), 7.25 (д, J = 1.9 Гц, 1H), 7.17 - 7.05 (м, 1H), 7.01 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 5.65 (с, 2H), 5.60 (с, 2H), 4.79 - 4.75 (м, 2H), 3.80 (т, J = 4.9 Гц, 2H), 3.31 (с, 3H).</p>
421	 <p>1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклопропил)метил)-2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-2'-оксо-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 617,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,01 – 7,91 (м, 3H), 7,90 – 7,82 (м, 2H), 7,74 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,53 (м, 5H), 7,22 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 1,81–1,72 (м, 2H), 1,64–1,54 (м, 2H).</p>

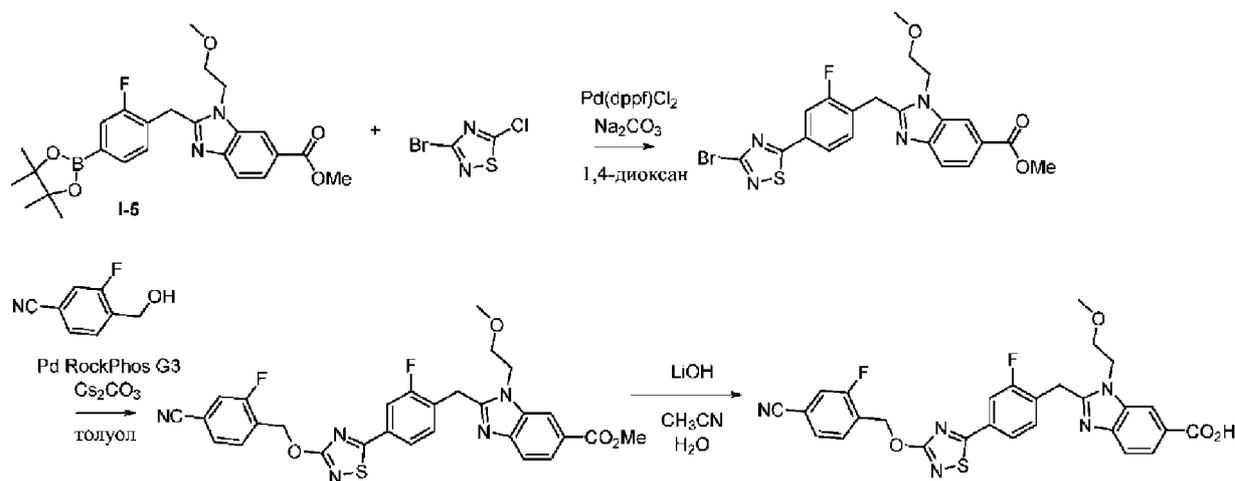
Пример	Структура/название/характеристика
422	 <p>2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-2'-оксо-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 589,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,52 – 8,44 (м, 1H), 8,06 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 7,1 Гц, 1H), J = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,78 – 7,52 (м, 5H), 7,26 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69–5,58 (м, 4H), 4,76 (с, 2H), 2,68 (с, 2H), 1,02–0,94 (м, 2H), 0,94–0,83 (м, 2H).</p>
423	 <p>(S)-2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-2'-оксо-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ЭР/МС m/z 566,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,42 (с, 1H), 8,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 7,60 (ддд, J = 15,3, 7,7, 1,8 Гц, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,14 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,60 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,26 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,03 – 4,90 (м, 2H), 4,67 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 4,48 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,85 (п, J = 7,6 Гц, 1H), 2,53 (п, J = 7,9 Гц, 1H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
424	 <p>2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-2'-оксо-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 582,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,41 (с, 1H), 8,03 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71–7,53 (м, 4H), 7,25 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 7,1, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 8,7 Гц, 4H), 4,73 (с, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 1,05 – 0,96 (м, 2H), 0,92–0,79 (м, 2H).</p>
437	 <p>2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-6'-метил-2'-оксо-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 568,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,38 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (дт, J = 19,8, 8,4 Гц, 4H), 7,15 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,66 (с, 2H), 4,77 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,86 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,61 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
518	 <p>2-(5'-хлор-6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS <i>m/z</i> 573,2; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 9,02 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1Н), 8,59 (д, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1Н), 8,51 (д, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1Н), 8,25 (дд, <i>J</i> = 8,6, 1,4 Гц, 1Н), 7,91 – 7,79 (м, 2Н), 7,72 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1Н), 7,69 – 7,50 (м, 3Н), 6,97 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1Н), 5,63 (с, 2Н), 4,83 – 4,72 (м, 2Н), 3,81 (дд, <i>J</i> = 5,4, 4,3 Гц, 2Н), 3,32 (д, <i>J</i> = 1,7 Гц, 2Н), 3,25 (с, 3Н).</p>

**Пример 62. 2-(4-(3-(4-циано-2-фторбензил)окси)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 13**



5  
**Метил-2-{{4-(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-фторфенил}метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат:** Во флакон добавляли метил-2-{{2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил}метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-5) (75 мг, 0, 16 ммоль), 3-бром-5-хлор-1,2,4-тиадиазола (39 мг, 0, 192 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (18 мг, 0, 024 ммоль). Во флакон добавляли 1,4-диоксан (1, 5 мл). Карбонат натрия (2 М водный, 0, 12 мл, 0, 24 ммоль) и смесь  
10

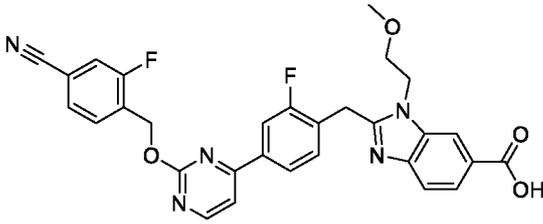
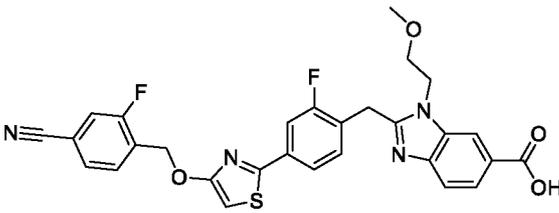
дегазировали аргоном в течение 30 секунд. Флакон закрывали и перемешивали 3 часа при 90 °С. ЖХ-МС показала превращение исходного вещества в желаемый продукт, и сосуд охлаждали до комнатной температуры. Органический слой переносили непосредственно в колонку для загрузки и неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 505. 232 (M+H<sup>+</sup>).

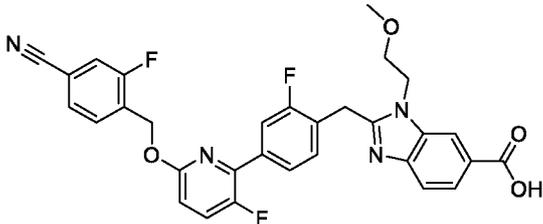
**Метил-2-{{4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-фторфенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат:** Во флакон добавляли Метил-2-{{4-(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-фторфенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (60 мг, 0. 12 ммоль), 3-фтор-4-(гидроксиметил) бензонитрил (36 мг, 0, 24 ммоль), карбонат цезия (116 мг, 0. 356 ммоль) и Pd Rockphos G3 (15 мг, 0. 018 ммоль). Во флакон добавляли толуол (1 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 секунд. Флакон закрывали и перемешивали в течение ночи при 110 °С. ЖХ-МС показала превращение исходного вещества в желаемый продукт, и сосуд охлаждали до комнатной температуры. Органический слой переносили непосредственно в колонку для загрузки и неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 576. 308 (M+H<sup>+</sup>).

**2-{{4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-фторфенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота:** Во флакон объемом 40 мл добавляли метил-2-{{4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-2-фторфенил ]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (34 мг, 0, 059 ммоль) и добавляли ацетонитрил (1 мл). К смеси добавляли LiOH (3 мг, 0, 12 ммоль) растворяли в воде (0, 2 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 55 °С. ЖХ-МС показала превращение исходного вещества в продукт. Смесь подкисляли 50% лимонной кислотой (0, 2 мл) и добавляли 2 капли трифторуксусной кислоты. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0. 1% TFA) с получением продукта из примера 62 в виде трифторацетатной соли: ES/MS: 562. 396 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 43 (т, J = 1. 0 Гц, 1H), 8. 12 (дд, J = 8. 6, 1. 5 Гц, 1H), 7. 89–7. 77 (м, 3H), 7. 72 (д, J = 8. 6 Гц, 1H), 7. 69–7. 62 (м, 2H), 7. 55 (т, J = 7. 7 Гц, 1H), 5. 68 (с, 2H), 4. 74–4. 67 (м, 4H), 3. 79 (т, J = 4. 9 Гц, 2H), 3. 29 (с, 3H).

### 30 **Примеры 83-84 и 91. Соединения, полученные способом 13**

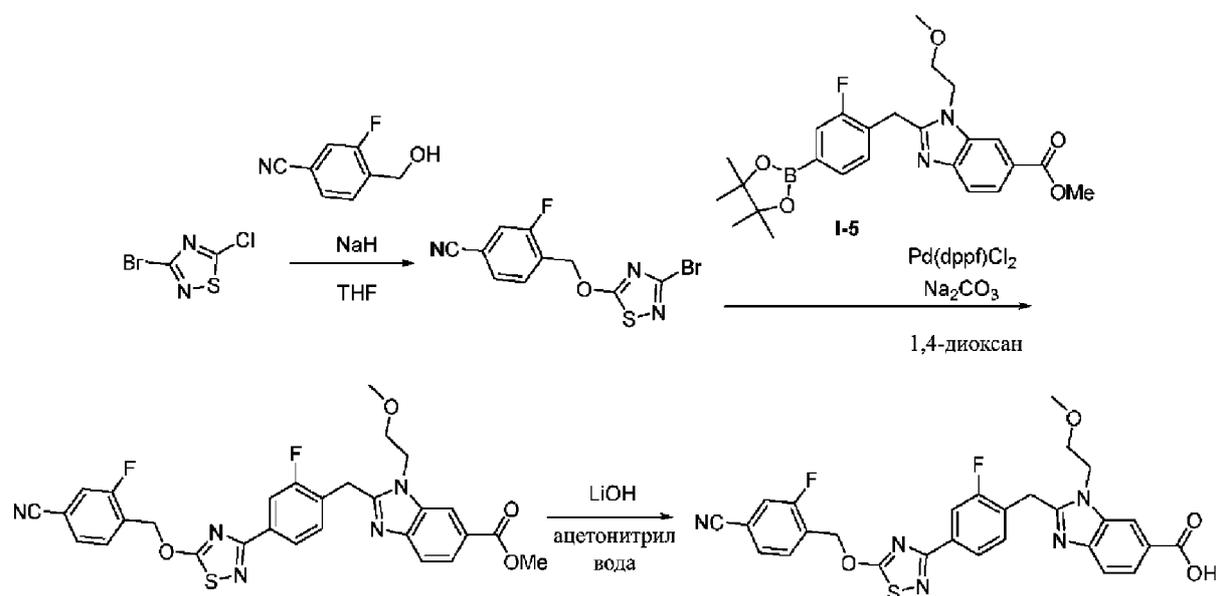
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 13, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
83	 <p>2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 556,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,68 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,08 – 8,02 (м, 2H), 7,80 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,76 – 7,59 (м, 4H), 7,59 – 7,50 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,77 – 4,69 (м, 4H), 3,80 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).</p>
84	 <p>2-(4-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)тиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 561,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,21 (с, 1H), 7,97 – 7,92 (м, 1H), 7,85 – 7,69 (м, 6H), 7,59 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,61–4,53 (м, 4H), 4,44 (с, 2H), 3,66 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
91	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 573,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,80 – 7,72 (м, 2H), 7,65 – 7,54 (м, 5H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,83 – 4,74 (м, 4H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H).</p>

**Пример 63. 2-([4-[5-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-2-фторфенил]метил)-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 14**



**4-[(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)оксиметил]-3-фторбензонитрил: Во**

флаконе добавляли 3-бром-5-хлор-1,2,4-тиадиазол (500 мг, 2,51 ммоль) и 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (379 мг, 2,51 ммоль). Во флакон добавляли THF (5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь охлаждали до 0 °С. Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 95 мг, 2,5 ммоль) и смесь перемешивали 3 ч при комнатной

температуре. Смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (20 мл), и органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении.

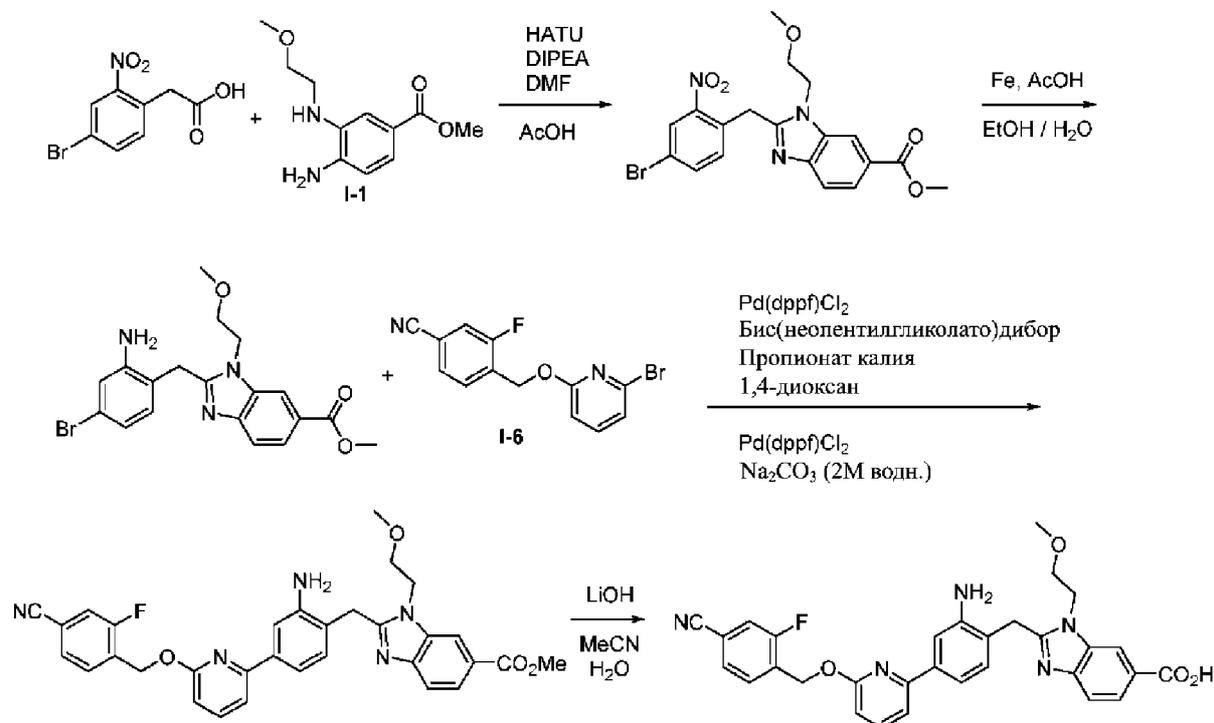
Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

5                    **Метил-2-{{4-[5-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-2-фторфенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат**: Во флакон добавляли метил-2-{{2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-5) (50 мг, 0, 107 ммоль), 4-[(3-бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил) оксиметил]-3-фторбензонитрил (34 мг, 0, 107 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 мг, 0, 016 ммоль). Во флакон добавляли 1,4-диоксан (1, 5 мл). Карбонат натрия (2 М водный, 0, 08 мл, 0, 16 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 секунд. Флакон закрывали и перемешивали 3 часа при 90 °С. ЖХ-МС показала превращение исходного вещества в желаемый продукт, и сосуд охлаждали до комнатной температуры. Органический слой переносили непосредственно в колонку для загрузки и неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 576. 240 (M+H<sup>+</sup>).

15                    **2-{{4-[5-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-2-фторфенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**: Во флакон объемом 40 мл добавляли метил-2-{{4-[5-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-2-фторфенил ]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (14 мг, 0, 0,24 ммоль) и добавляли ацетонитрил (1 мл). К смеси добавляли LiOH (1, 2 мг, 0, 049 ммоль) растворяли в воде (0, 2 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 55 °С. ЖХ-МС показала превращение исходного вещества в продукт. Смесь подкисляли 50% лимонной кислотой (0, 2 мл) и добавляли 2 капли трифторуксусной кислоты. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0. 1% TFA) с получением продукта из примера 63 в виде трифторацетатной соли: ES/MS: 562. 258 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 44 (д, J = 1. 2 Гц, 1H), 8. 12 (дд, J = 8. 5, 1. 5 Гц, 1H), 8. 06 (дд, J = 7. 9, 1. 6 Гц, 1H), 7. 99 (дд, J = 11. 0, 1. 6 Гц, 1H), 7. 85 (т, J = 7. 5 Гц, 1H), 7. 77–7. 63 (м, 3H), 7. 48 (т, J = 7. 8 Гц, 1H), 5. 82 (с, 2H), 4. 74–4. 65 (м, 4H), 3. 78 (т, J = 4. 9 Гц, 2H), 3. 30 (с, 3H).

**Пример 64. 2-(2-амино-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 15**



5                   **Метил-2-(4-бром-2-нитробензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** 2-(4-бром-2-нитро-фенил) уксусную кислоту (800 мг, 3.08 ммоль), метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (I-1, 828 мг, 3.69 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (1404 мг, 3.69 ммоль) поглощали в DMF (12 мл) и добавляли N, N-диизопропилэтиламин (2.68 мл, 15.4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. После этого смесь разводили EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (20 мл) и нагревали до 100 °C. Через час смесь концентрировали *под* 10                   *вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20–70% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ES/MS: 450.1 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-(2-амино-4-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** Метил-2-[(4-бром-2-нитро-фенил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (250 мг, 0.558 ммоль) растворяли в этаноле (1.80 мл) и воду (0.15 мл) и уксусной кислоты (0.10 мл) было добавлено. Порошок железа (0.311 г, 0.311 ммоль) затем в смесь добавляли 558 ммоль и нагревали смесь до 70 °C. Через один 20

час смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали *под вакуумом*. Желаемый продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ES/MS: 420. 0 (M+H<sup>+</sup>).

**метил-2-(2-амино-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-**

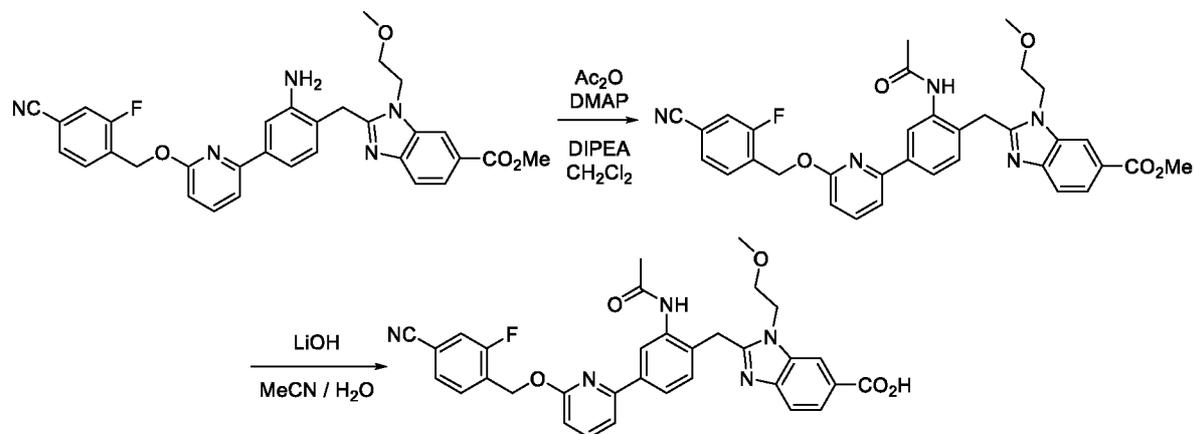
- 5 **ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат**: Во флакон добавляли метил-2-[(2-амино-4-бром-фенил) метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (0, 100 г, 0, 000239 моль), бис(неопентилгликолато)диборон (70 мг, 0, 311 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (27 мг, 0, 036 ммоль) и пропионат калия (80 мг, 0, 717 ммоль). Добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение двух минут.
- 10 Флакон закрывали и смесь нагревали в течение 1 часа при 90 °С. По прошествии этого времени ЖХ/МС показала превращение арилбромиды в промежуточную бороновую кислоту, и смесь охладили до комнатной температуры. В это время водный карбонат натрия (2. 0 М, 0, 24 мл, 0, 478 ммоль), а затем Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (27 мг, 0, 036 ммоль) и 4-[(6-бром-2-пиридил) оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-6) (73 мг, 0, 24 ммоль). Флакон
- 15 повторно закрывали и нагревали до 90 °С в течение одного часа. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 10–70% EtOAc/гексаны) с получением необходимого продукта: ES/MS: 566. 2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(2-амино-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-**

- 20 **метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**: Метил-2-(2-амино-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат(27мг,0, 048 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0, 8 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0, 3 М, 0, 80 мл, 0, 238 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение одного часа. По прошествии этого времени смесь разводили водой (5 мл), pH
- 25 доводили до ~5 с помощью 5% водного раствора лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 15–60% MeCN/вода с 0, 1% TFA) с получением продукта (пример 64) в качестве трифторацетатной соли: ES/MS: 552. 2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8. 36 (с, 1H), 7. 98–7. 91 (м, 2H), 7. 86–7. 65 (м, 5H), 7. 55 (д, J = 1. 9 Гц, 1H), 7. 48 (д, J = 7. 4 Гц, 1H), 7. 34 (дд, J = 7. 9, 1. 9 Гц, 1H), 7. 16 (д, J = 8. 0 Гц, 1H), 6. 88 (д, J = 8. 1 Гц, 1H), 5. 61 (с, 2H), 4. 68 (с, 2H), 4. 40 (с, 2H), 3. 69 (т, J = 5. 1 Гц, 2H), 3. 23 (с, 3H).
- 30

**Пример 65. 2-(2-ацетиамидо-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 16**



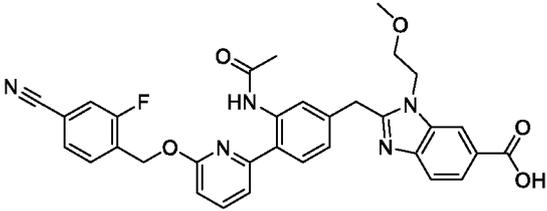
5                   **Метил-2-(2-ацетиамидо-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Метил-2-{[2-амино-4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (89 мг, 0, 158 ммоль) растворяли в дихлорметане (1, 6 мл) и раствор охлаждали до 0 °С. Добавляли N, N-  
10   диизопропилэтиламин (0, 165 мл, 0, 945 ммоль с последующим добавлением 4-диметиламинопиридина (2 мг, 0, 016 ммоль). Затем по каплям добавляли уксусный ангидрид (0, 08 мл, 0, 788 ммоль и после добавления смесь доводили до комнатной температуры. Через 2,5 часа смесь разводили EtOAc (5 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные  
15   органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20–80% EtOAc/гексаны) с получением продукта: ES/MS: 608. 3 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(2-ацетиамидо-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:** Метил-2-(2-ацетиамидо-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-  
20   бензо[d]имидазол-6-карбоксилат(28 мг, 0, 047 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0, 8 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0, 3 M, 0, 80 мл, 0, 238 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 10 минут. По прошествии этого времени смесь разводили водой (5 мл), pH доводили до ~5 с помощью 5% водного раствора лимонной  
25   кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3x5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 15–65% MeCN/вода с 0, 1% TFA) с получением продукта (пример 65) в качестве

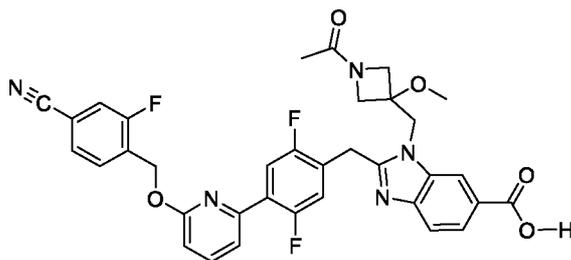
трифторацетатной соли: ES/MS: 594, 2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9, 99 (с, 1H), 8, 25 (с, 1H), 8, 11 (д, J = 1, 8 Гц, 1H), 7, 98–7, 75 (м, 5H), 7, 75–7, 63 (м, 2H), 7, 55 (д, J = 7, 5 Гц, 1H), 7, 33 (д, J = 8, 1 Гц, 1H), 6, 90 (д, J = 8, 2 Гц, 1H), 5, 59 (с, 2H), 4, 54 (т, J = 5, 3 Гц, 2H), 4, 41 (с, 2H), 3, 60 (т, J = 5, 1 Гц, 2H), 3, 19 (с, 3H), 2, 10 (с, 3H).

5 **Примеры 253 и 687. Соединения, полученные способом 16**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 16, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
253	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(3-ацетамидо-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 594,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,89 (дд, J = 8,3, 7,5 Гц, 1H), 7,78 (т, J = 8,9 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 – 7,59 (м, 2H), 7,36 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,77 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 2,11 (с, 3H).</p>

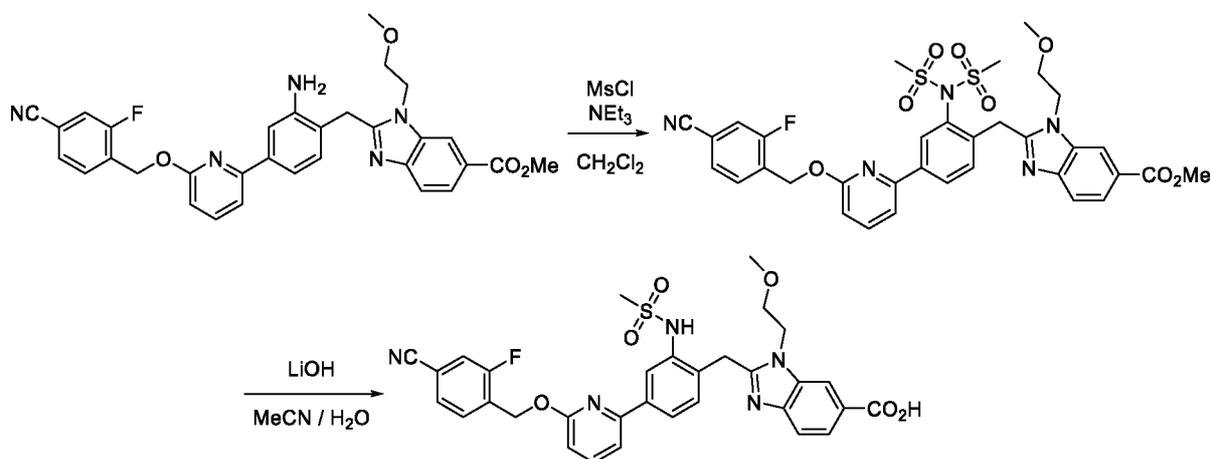
687



ES/MS  $m/z$  656,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,45 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,79 – 7,71 (м, 3H), 7,62 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,32 (д,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 4,12 (д,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 3,99 (д,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 3,90 (д,  $J = 10,7$  Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,83 (с, 3H).

**Пример 66. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(метилсульфонамидо)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

5 Способ 17



**Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(N-(метилсульфонил)метилсульфонамидо)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** Метил-2-{[2-амино-4-[6-[(4-циано-2-

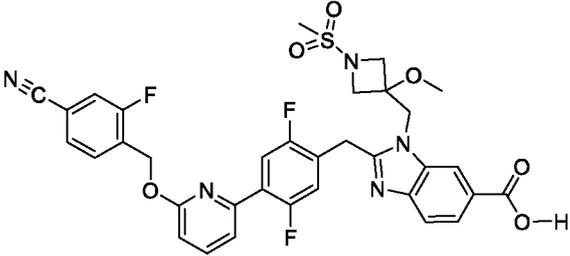
10 фторфенил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил}-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (50 мг, 0,088 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,0 мл) и раствор охлаждали до 0 °С. Добавляли триэтиламин (0,044 мл, 0,318 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,012 мл, 0,159 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °С в

течение 5 минут, затем нагревали до комнатной температуры. Через 30 минут смесь разводили EtOAc (5 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 20–70% EtOAc/гексаны) с получением продукта: ES/MS: 722. 2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(метилсульфонамидо)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:** Метил2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(N-(метилсульфонил)метилсульфонамидо)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (64 мг, 0. 088 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1, 8 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0, 3 M, 1, 5 мл, 0, 442 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение одного часа. По прошествии этого времени смесь разводили водой (5 мл), pH доводили до ~5 с помощью 5% водного раствора лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3x5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 15–65% MeCN/вода с 0, 1% TFA) с получением продукта (пример 66) в качестве трифторацетатной соли: ES/MS: 630. 2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9. 99 (с, 1H), 8. 25 (с, 1H), 8. 11 (д, J = 1. 8 Гц, 1H), 7. 98–7. 75 (м, 5H), 7. 75–7. 63 (м, 2H), 7. 55 (д, J = 7. 5 Гц, 1H), 7. 33 (д, J = 8. 1 Гц, 1H), 6. 90 (д, J = 8. 2 Гц, 1H), 5. 59 (с, 2H), 4. 54 (д, J = 5. 3 Гц, 2H), 4. 41 (с, 2H), 3. 60 (т, J = 5. 1 Гц, 2H), 3. 34 (с, 3H), 3. 19 (с, 3H), 2. 10 (с, 3H).

### Пример 688. Соединения, полученные способом 17

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 17, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
688	

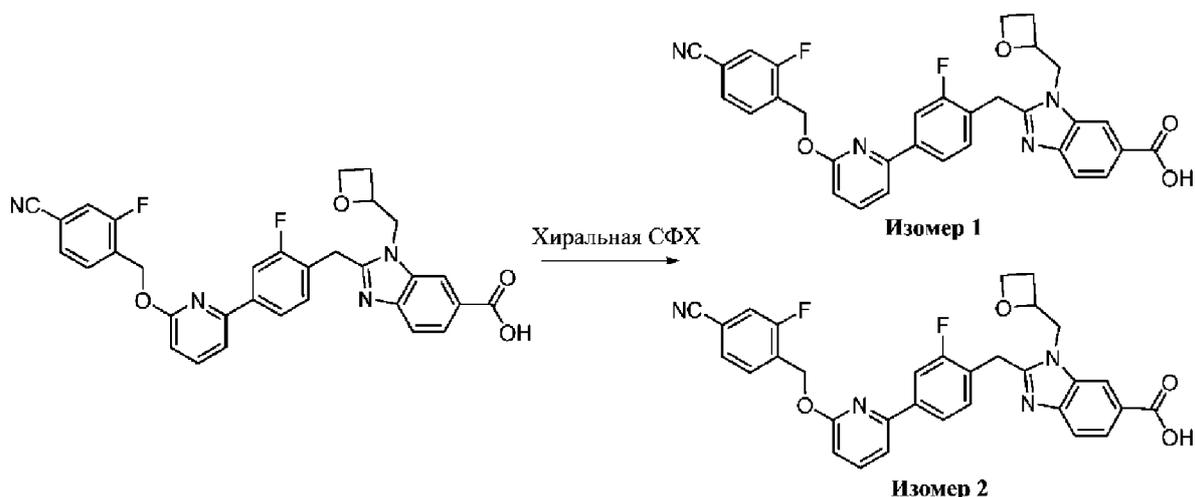
ES/MS m/z 692,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,86 (м, 2H), 7,83 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (тд, J = 6,5, 4,4 Гц, 3H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,16 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 3,77 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,11 (с, 3H).

**Пример 67. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1**

**Пример 68. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2**

5

**Способ 18**



**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: 2-(4-(6-(4-циано-2-**

10

фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту (полученную, как описано в способе 1) в форме смеси 2 стереоизомеров разделяли хиральную СЖХ (колонка AZ-H с 45% смесителем EtOH) с получением двух различных стереоизомеров.

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1 (пример**

15

**67):** ES/MS: 567. 4 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 60 (т, J = 1. 0 Гц, 1H), 8. 26-8. 21 (м, 1H), 7. 96-7. 87 (м, 2H), 7. 87-7. 70 (м, 3H), 7. 64-7. 48 (м, 4H), 6. 96-6. 89 (м, 1H), 5. 66 (с, 2H), 5. 24 (кд, J = 7. 5, 2. 4 Гц, 1H), 5. 00 (дд, J = 15. 5, 7. 6 Гц, 1H), 4. 87-4. 77 (м, 3H), 4. 70 (ддд, J = 8. 5, 7. 4, 5. 9 Гц, 1H), 4. 55 (дт, J = 9. 2, 6. 0 Гц, 1H), 2. 92-2. 79 (м, 1H), 2. 58 (ддт, J = 11. 7, 9. 1, 7. 1 Гц, 1H).

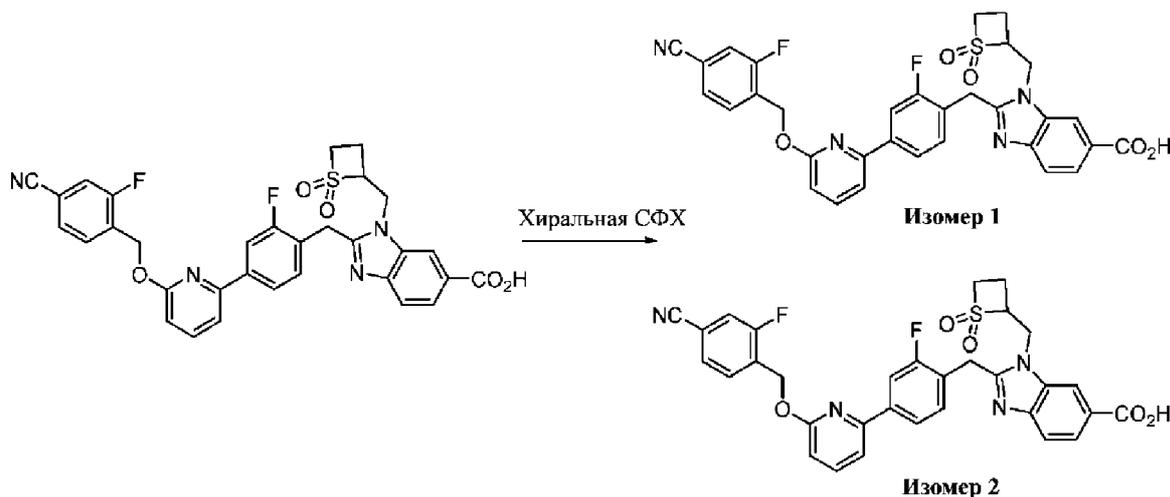
20

**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2 (Пример 68):** ES/MS: 567. 4 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 60 (т, J = 1. 0 Гц, 1H), 8. 26-8. 21 (м, 1H), 7. 96-7. 87 (м, 2H), 7. 87-7. 70 (м, 3H), 7. 64-7. 48 (м, 4H), 6. 96-6. 89 (м, 1H), 5. 66 (с, 2H), 5. 24 (кд, J = 7. 5, 2. 4 Гц, 1H), 5. 00 (дд, J = 15. 5, 7. 6 Гц, 1H), 4. 87-4. 77 (м, 3H), 4. 70 (ддд, J = 8. 5, 7. 4, 5. 9 Гц, 1H), 4. 55 (дт, J = 9. 2, 6. 0 Гц, 1H), 2. 92-2. 79 (м, 1H), 2. 58 (ддт, J = 11. 7, 9. 1, 7. 1 Гц, 1H).

**Пример 69. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H** изомер 1-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты

**Пример 70. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H** изомер 2-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты

Способ 19



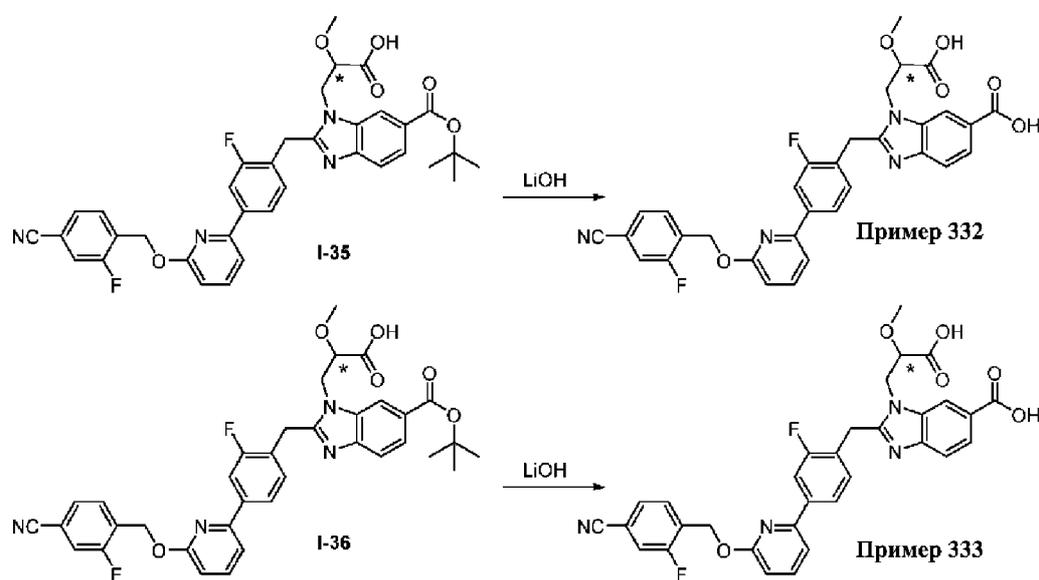
**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту (полученную как описано в процедуре 1) в форме смеси 2 стереоизомеров разделяли хиральную СЖХ (колонка AZ-H с 50% EtOH/коктиватор) с получением двух различных стереоизомеров.**

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1,1-диоксидотиетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота изомер 1 (пример 69):** ES/MS: 615. 4 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 67 (с, 1H), 8. 25 (д, J = 8. 6 Гц, 1H), 8. 04-7. 67 (м, 5H), 7. 67-7. 48 (м, 4H), 6. 93 (д, J = 8. 2 Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 5. 24 (дд, J = 15. 3, 9. 5 Гц, 1H), 5. 13-4. 96 (м, 2H), 4. 94 (с, 2H), 4. 17 (дк, J = 36. 3, 11. 9 Гц, 2H), 2. 56 (к, J = 10. 4 Гц, 1H), 2. 08 (к, J = 10. 2 Гц, 1H).

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1,1-диоксидотиэтан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 70):**  
**ES/MS:** 615. 4 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 67 (с, 1H), 8. 25 (д, J = 8. 6 Гц, 1H), 8. 04–7. 67 (м, 5H), 7. 67–7. 48 (м, 4H), 6. 93 (д, J = 8. 2 Гц, 1H), 5. 66 (с, 2H), 5. 24 (дд, J = 15. 3, 9. 5 Гц, 1H), 5. 13–4. 96 (м, 2H), 4. 94 (с, 2H), 4. 17 (дк, J = 36. 3, 11. 9 Гц, 2H), 2. 56 (к, J = 10. 4 Гц, 1H), 2. 08 (к, J = 10. 2 Гц, 1H).

**Пример 332 и 333. 1-(2-карбокси-2-метоксиэтил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1 и энантиомер 2.**

10 **Способ 20**

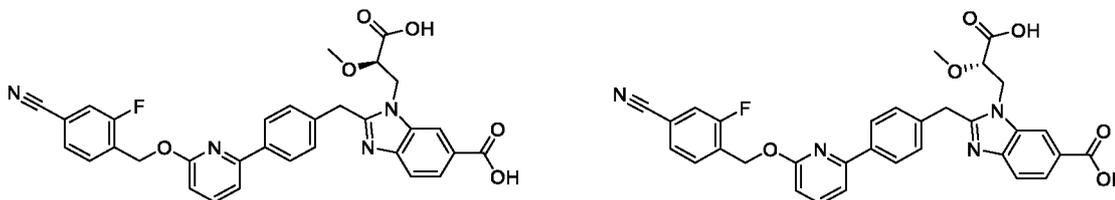


**1-(2-карбокси-2-метоксиэтил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d] энантиомер 1 имидазол-6-карбоновой кислоты (пример 332):** 3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-

15 метоксипропаноую кислоту, энантиомер 1 (I-35) 11 мг, 0,017 ммоль растворяли в DCM/TFA (3:1,0,5 мл) и перемешивали при 30 °С. Через 20 минут смесь концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения. **ES/MS:** 599,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,90 – 7,77 (м, 3H), 7,76 – 7,65 (м, 2H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,53 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,80-4,64 (м, 2H), 4,58 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 4,23 (дд, J = 7,7, 3,6 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H).

1-(2-карбокси-2-метоксиэтил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновой кислоты (пример 333): Процедуру, аналогичную используемой для примера 332, использовали для гидролиза 3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-метоксипропановой кислоты 2 (I-36). ES/MS: 599,3 (M+H+). 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3)  $\delta$  8,33 (дд, J = 1,6, 0,7 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,78 (м, 3H), 7,73 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,62 – 7,56 (м, 2H), 7,53 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,84 – 4,64 (м, 2H), 4,60 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 4,23 (дд, J = 7,7, 3,5 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H).

Примеры 332 и 333 представлены ниже в любом конкретном порядке:



Пример 328. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-((2-метоксиэтил)амино)-энантиомер 2 3-оксопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты

Пример 329. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)пропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1

Пример 330. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-(метиламино)-3-оксопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1

Пример 334. 1-(3-амино-2-метокси-3-оксопропил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1

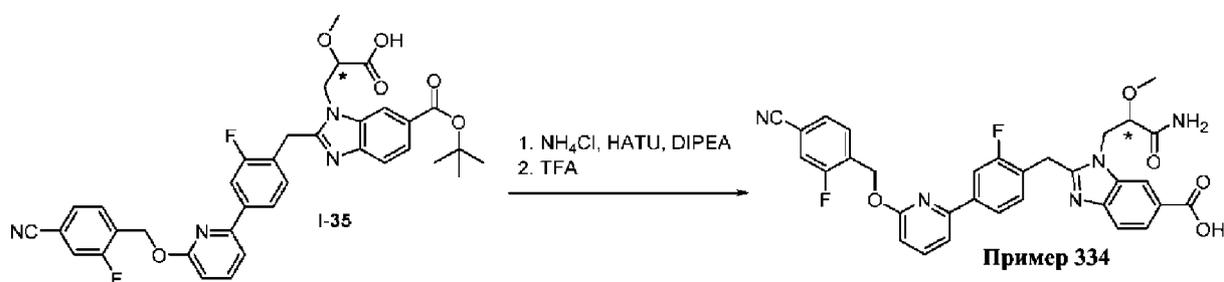
Пример 335. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-((2-метоксиэтил)амино)-энантиомер 2 3-оксопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1

**Пример 336. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-(метиламино)-3-оксопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2**

**Пример 337. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-(метиламино)-3-оксопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2**

**Пример 338. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)пропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2**

10 **Способ 21**

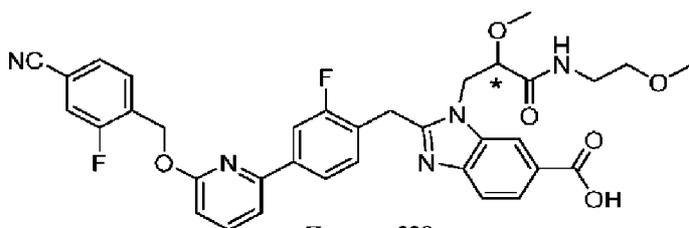


**1-(3-амино-2-метокси-3-оксопропил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1 (пример 334):**

15 фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-метоксипропановую кислоту, энантиомер 1 (I-35, 16 мг, 0,024 ммоль) объединяли с DIPEA (0,021 мл, 0,12 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (5 мг, 0,09 ммоль) в DCM/MeCN (1:1,0,5 мл). Добавляли HATU (12 мг, 0,037 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час смесь концентрировали досуха, растворяли в DCM/TFA (3:1,0,5 мл) и перемешивали в течение 45 минут, чтобы повлиять на снятие защиты от трет-бутилового эфира.

Неочищенную смесь концентрировали до ~0,1 мл, затем очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения.

25 ES/MS: 598,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,52 (с, 1H), 8,28 – 8,16 (м, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 2H), 7,85 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,52 (м, 4H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,86–4,81 (м, 2H), 4,80–4,71 (м, 2H), 4,15 (с, 1H), 3,42 (с, 3H).



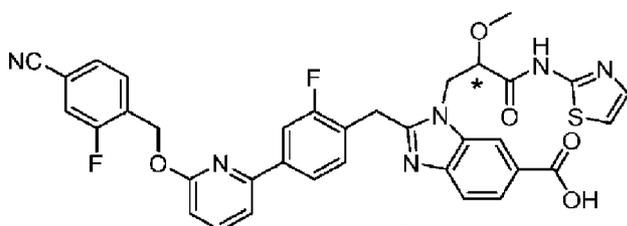
Пример 328

**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-((2-метоксиэтил)амино)-3-оксopропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2 (пример 328):** 2-(4-(6-(4-циано-2-

5 фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-(2-метоксиэтил)амино)-3-оксopропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, энантиомер 2, получали, как описано в Примере 334, путем замены 3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-метоксипропановой кислоты, энантиомера 1 (I-35) с 3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-

10 (4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-метоксипропановой кислотой, энантиомер 2 (I-36) и NH<sub>4</sub>Cl метоксиэтиламино: ES/MS: 656,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,82 (м, 5H), 7,80 – 7,71 (м, 2H), 7,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 9,2, 6,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,77 – 4,56 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,11 (дд, J = 6,8,

15 4,1 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,23–3,19 (м, 4H), 3,17 (с, 3H).

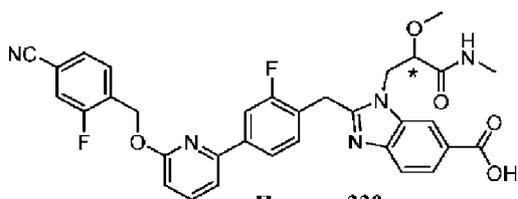


Пример 329

**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)пропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 1 (пример 329):** Получали 2-(4-(6-(4-циано-2-

20 фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)пропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, энантиомер 1, как описано для примера 334, заменяя NH<sub>4</sub>Cl 2-аминотиазолом: ES/MS: 681,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,39 (с, 1H), 8,06 (дт, J = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77–7,67 (м, 2H), 7,62–7,45 (м, 5H), 7,16 (дд, J = 3,7, 2,5

25 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,94–4,81 (м, 2H), 4,76–4,65 (м, 2H), 4,51–4,42 (м, 1H), 3,45 (с, 3H).



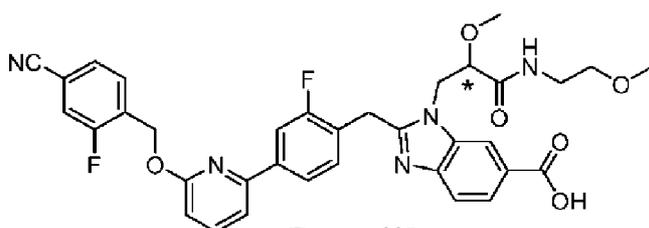
Пример 330

**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-**

**метокси-3-(метиламино)-3-оксопропил)-Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота,**

**энантиомер 1 (пример 330):** 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-

5 фторбензил)-1-(2-метокси-3-(метиламино)-3-оксопропил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-  
 карбоновую кислоту, энантиомер 1, получали в соответствии с Процедурой 21, как  
 описано в Примере 334, путем замены  $\text{NH}_4\text{Cl}$  на  $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ : ES/MS: 612,2 (M+H+);  $^1\text{H}$   
 ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>)  $\delta$  8,36 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H),  
 7,91 – 7,85 (м, 2H), 7,82 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,79–7,70 (м, 2H), 7,62–7,57 (м, 2H), 7,55  
 10 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,00 – 6,93 (м, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65  
 (с, 2H), 4,80 – 4,67 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,17 – 4,04 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,60 (д, J = 4,8 Гц,  
 3H).



Пример 335

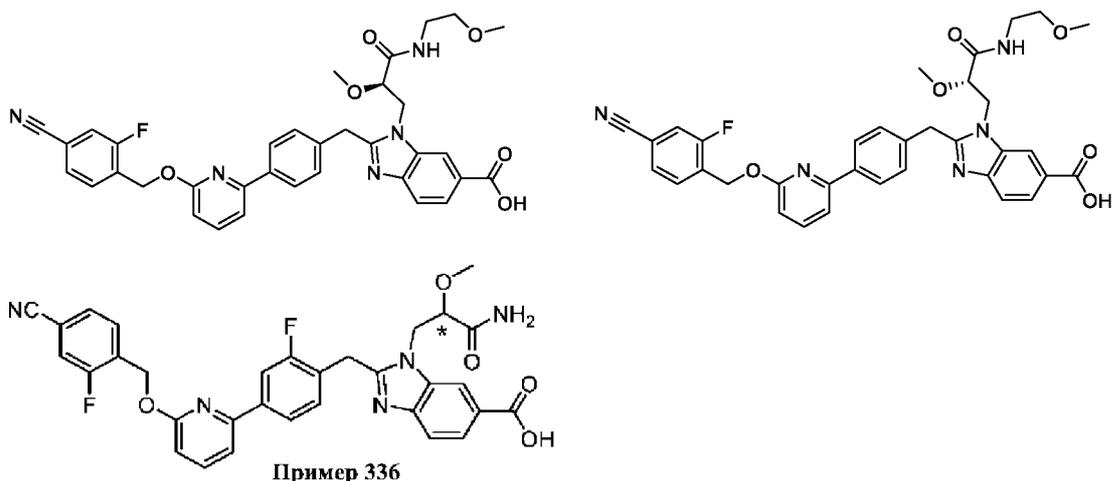
**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-**

**метокси-3-((2-метоксиэтил)амино)-3-оксопропил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-**

**карбоновая кислота, энантиомер 1 (пример 335):** 2-(4-(6-(4-циано-2-

15 фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-(2-метоксиэтил)амино)-3-  
 оксопропил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, энантиомер 1 получали, как  
 описано в Примере 334, заменив  $\text{NH}_4\text{Cl}$  метоксиэтиламино: ES/MS: 656,2 (M+H+);  $^1\text{H}$   
 ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>)  $\delta$  8,40 – 8,36 (м, 1H), 8,08 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,91 –  
 7,79 (м, 3H), 7,79 – 7,69 (м, 2H), 7,62 – 7,52 (м, 3H), 7,48 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H),  
 6,90 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,74 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,12 (т, J = 4,6  
 20 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,28 – 3,20 (м, 2H), 3,18 (с, 3H).

Примеры 328 и 335 представлены ниже в любом конкретном порядке:

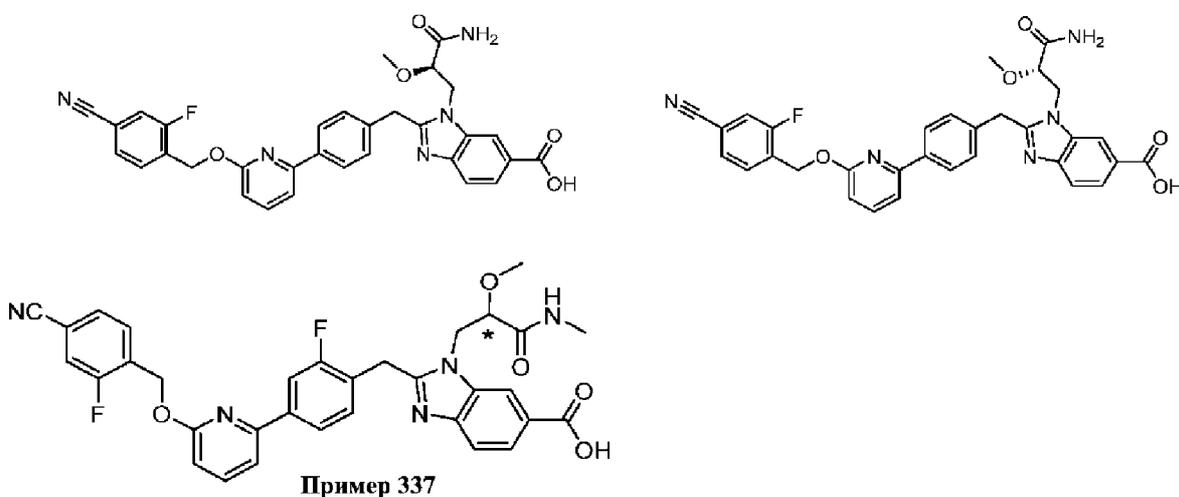


**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-**

**метокси-3-(метиламино)-3-оксопропил)-Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота,**

- 5 **энантиомер 2 (пример 336):** 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-(метиламино)-3-оксопропил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, энантиомер 2, получали, как описано в Примере 334, но заменяя 3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-метоксипропановую кислоту, энантиомер 1 (I-
- 10 **35), 3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-метоксипропановой кислотой, энантиомер 2 (I-**
- 36):** ES/MS: 598,2 (M+H+); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97–7,82 (м, 5H), 7,80–7,71 (м, 2H), 7,71–7,66 (м, 2H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,68 (дд, J = 15,3, 3,7 Гц, 1H), 4,58
- 15 (дд, J = 15,3, 7,8 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,01 (дд, J = 7,7, 3,7 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H).

Примеры 334 и 336 представлены ниже в любом конкретном порядке:

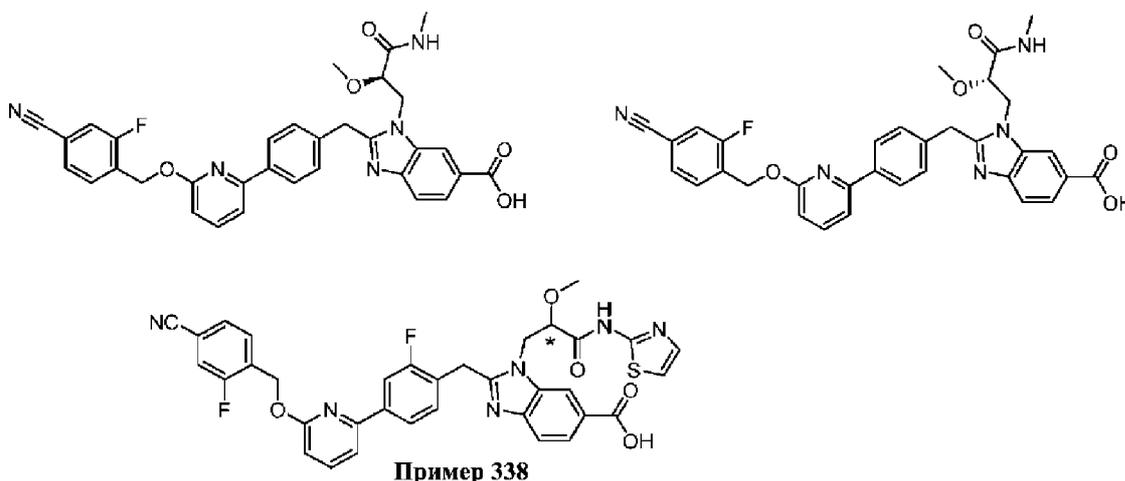


**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-**

**метокси-3-(метиламино)-3-оксопропил)-Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота,**

**энантиомер 2 (пример 337):** 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-(метиламино)-3-оксопропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, энантиомер 2, получали как описано в Примере 334, но заменяя 3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-метоксипропановую кислоту, энантиомер 1 (I-35) 3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-метоксипропановой кислотой, энантиомер 2 (I-36), и NH<sub>4</sub>Cl MeNH<sub>2</sub>·HCl: ES/MS: 612,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,13 (к, J = 4,5 Гц, 1H), 7,97–7,81 (м, 5H), 7,80–7,71 (м, 2H), 7,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,69 (дд, J = 15,2, 3,9 Гц, 1H), 4,58 (дд, J = 15,3, 7,1 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,05 (дд, J = 7,0, 3,9 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,58 (д, J = 4,6 Гц, 3H).

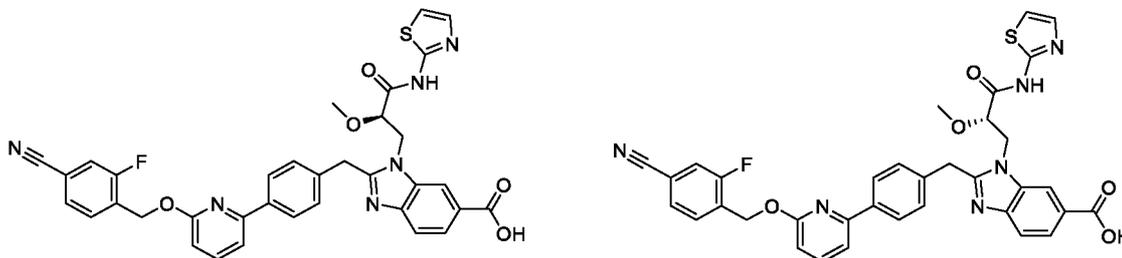
Примеры 330 и 337 представлены ниже в любом конкретном порядке:



**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)пропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, энантиомер 2 (пример 338):** 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метокси-3-оксо-3-(тиазол-2-иламино)пропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, энантиомер 2, получали как описано в Примере 334, заменяя 3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-метоксипропановую кислоту, энантиомер 1 (I-35), на 3-(6-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-метоксипропановую кислоту, энантиомер 2 (I-36), и NH<sub>4</sub>Cl на 2-аминотиазол: ES/MS: 681,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,63 (с, 1H), 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,96 – 7,82 (м, 5H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J =

3,6 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,86 (дд, J = 15,2, 3,8 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 15,3, 8,6 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,47 (дд, J = 8,6, 3,8 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H).

Примеры 329 и 338 представлены ниже в любом конкретном порядке:



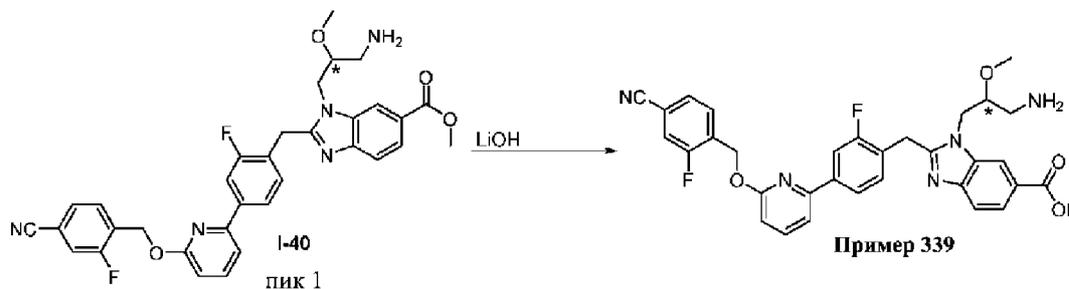
5

**Пример 339. 1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты, энантиомер 1**

**Пример 340. 1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-((4-циано-2-**

10 **фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты, энантиомер 2**

Способ 22



**1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-((4-циано-2-**

15 **фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты, энантиомер 1 (пример 339):** Метил-1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-(4-

циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

карбоксилат, энантиомер 1 (I-40, 12 мг, 0,020 ммоль) растворяли в THF/воде (2:1, 0,5 мл) с

моногидратом гидроксида лития (4,2 мг, 0,10 ммоль) и перемешивали при 45 °С в течение

20 ночи. Затем смесь разводили ацетонитрилом и водным TFA и очищали с помощью ВЭЖХ

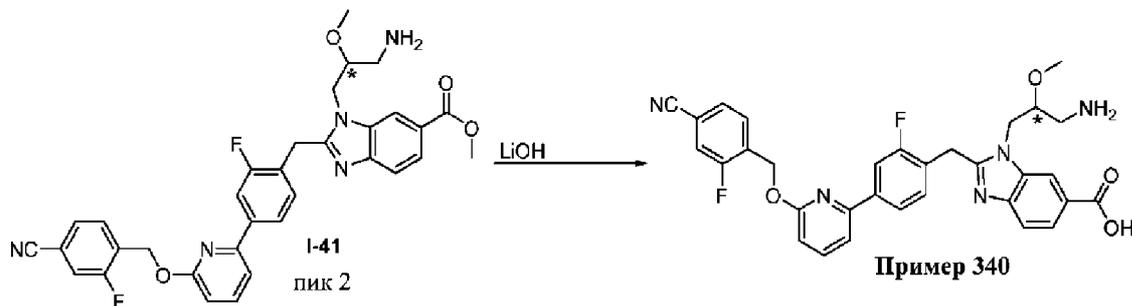
с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS: 584,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400

МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,86 –

7,79 (м, 3H), 7,73 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (м, 2H), 7,55 (д, J =

7,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,59 – 4,40 (м, 3H),

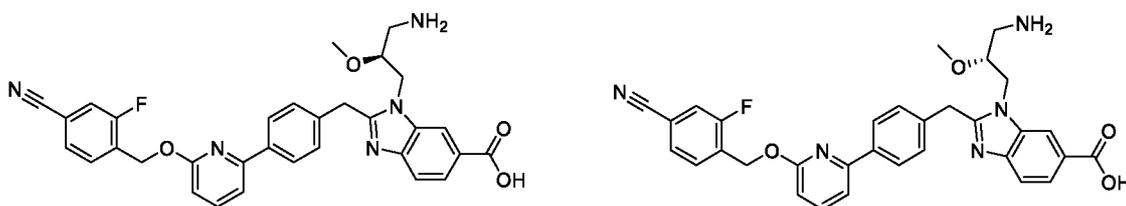
3,95 (дт, J = 7,8, 3,8 Гц, 1H), 3,30 (дд, J = 13,3, 3,5 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,04 (дд, J = 13,4, 7,9 Гц, 1H), 2,00 – 1,98 (м, 1H).



**1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-((4-циано-2-**

5 **фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты, энантиомер 2 (пример 340):** 1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту, энантиомер 2, получали в соответствии с процедурой для примера 339, заменяя метил 1-(3-амино-2-фторбензил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, энантиомер 1 (I-40), на метил-1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, энантиомер 2 (I-41): ES/MS: 584,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,03 – 7,85 (м, 6H), 7,82 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,79 – 7,72 (м, 2H), 7,67 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,67–4,59 (м, 1H), 4,53 (дд, J = 15,2, 8,7 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,05 (с, 3H), 3,02–2,93 (м, 1H).

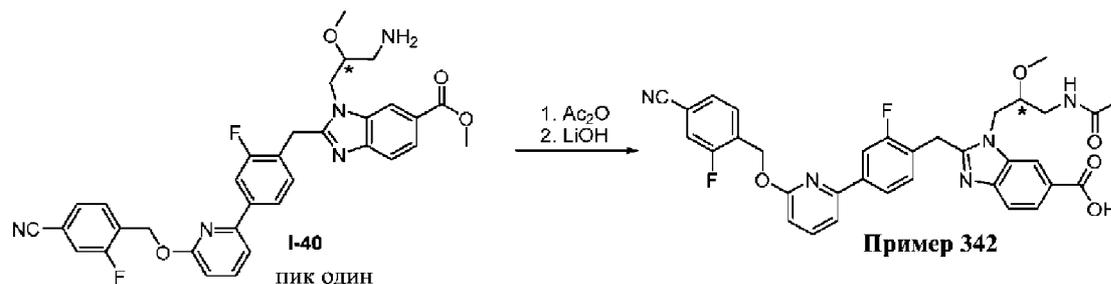
Примеры 339 и 340 представлены ниже в любом конкретном порядке:



20 **Пример 341. 1-(3-ацетидамо-2-метоксипропил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1**

**Пример 342. 1-(3-ацетидамо-2-метоксипропил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2**

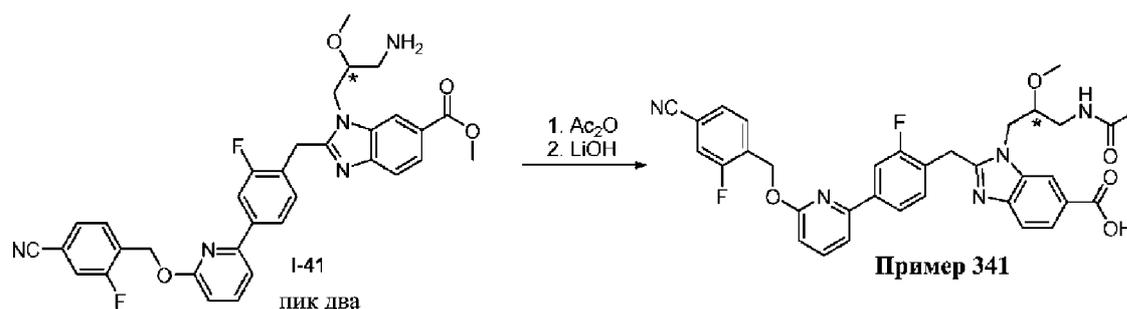
## Способ 23



### 1-(3-ацетидамо-2-метоксипропил)-2-(4-(6-((4-циано-2-

**фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1Н-бензо[d] имидазол-6-карбоновая**

5 **кислота (пример 342):** Метил-1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-(4-циано-2-  
фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат 1 (I-  
40,20 мг, 0,033 ммоль) растворяли в DCM (0,5 мл) с Et<sub>3</sub> N (0,02 мл). Добавляли уксусный  
ангидрид (6,8 мг, 0,067 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 минут,  
концентрировали досуха и растворяли в THF (0,5 мл) и воде (0,1 мл). Добавляли  
10 моногидрат гидроксида лития (11 мг, 0,27 ммоль) и смесь перемешивали при 55 °С в  
течение ночи. Затем смесь разводили ацетонитрилом и водным TFA и очищали с  
помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS: 626,2 (M+H<sup>+</sup>);  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,45 (с, 1H), 8,17 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 9,5  
Гц, 2H), 7,89 – 7,78 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,55 (м, 3H), 7,51 (т, J = 8,0 Гц,  
15 1H), 6,92 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,78 – 6,63 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,68 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 4,62 –  
4,54 (м, 1H), 4,50 – 4,37 (м, 1H), 3,75 – 3,54 (м, 2H), 3,50-3,38 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 2,12 (с,  
3H).



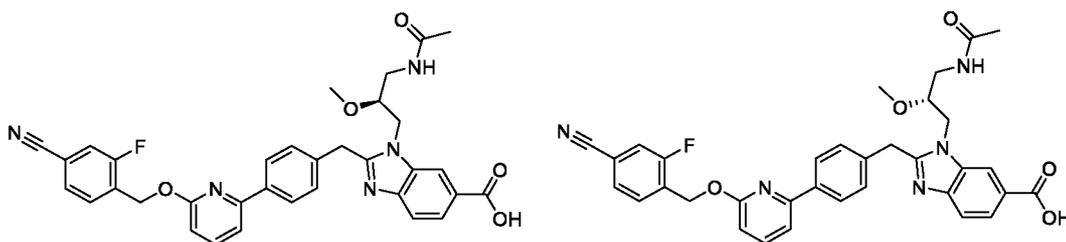
### 1-(3-ацетидамо-2-метоксипропил)-2-(4-(6-((4-циано-2-

20 **фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая**

**кислота (пример 341):** 1-(3-ацетидамо-2-метоксипропил)-2-(4-(6-(4-циано-2-  
фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую  
кислоту получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 342, путем  
замены метил 1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-(4-циано-2-  
25 фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата,

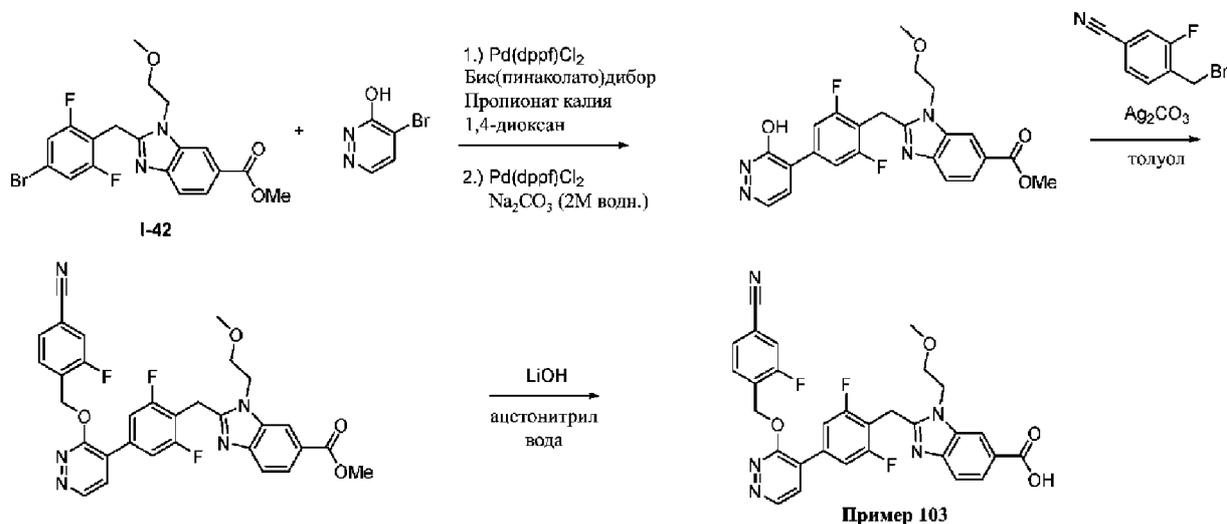
энантиомера 1 (I-40), на метил-1-(3-амино-2-метоксипропил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат, энантиомер 2 (I-41): ES/MS: 626,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (с, 1H), 8,12 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,1, 1,2 Гц, 1H), 7,91 – 7,81 (м, 4H), 7,80 – 7,71 (м, 2H), 7,67 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,59 – 4,42 (м, 2H), 4,36 (дд, J = 15,2, 9,6 Гц, 1H), 3,46 – 3,21 (м, 4H), 3,07 (с, 3H), 1,91 (с, 3H).

Примеры 341 и 342 представлены ниже в любом конкретном порядке:



10 **Пример 103. 2-[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил) метокси] пиридазин -4-ил]-2,6-дифторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 24**



**Метил-2-[2,6-дифтор-4-(3-гидроксипиридазин-4-ил) фенил] метил]-3-(2-**

15 **метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат:** В 8 мл флакон вносили суспензию метил-2-[4-(бром-2,6-дифторфенил) метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилата (I-42, 100 мг, 0,228 ммоль), бис (пинаколато) дибора (70,5 мг, 0,278 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия (II), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (25,3 мг, 0,0341 ммоль) и пропионат калия (76,6 мг, 0,683 ммоль) в диоксане (2 мл) и дегазировали с помощью Ag в течение 5 мин. Смесь герметично закрывали и нагревали при 110 °С в течение 30 мин.

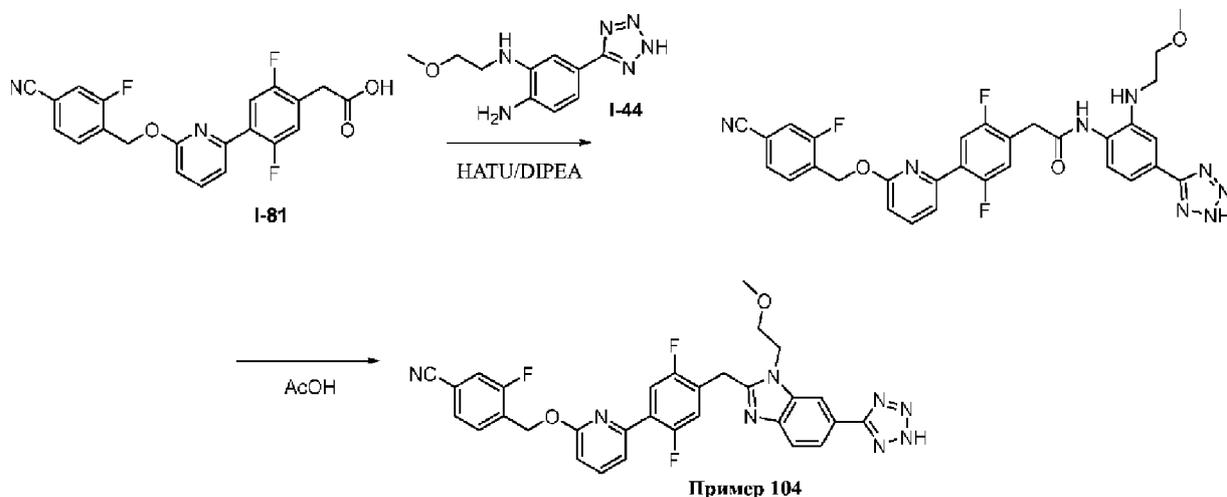
Добавляли водный карбонат натрия (2,0 М, 0,260 мл, 0,520 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин. К этому добавляли [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (16,8 мг, 0,0226 ммоль) и 4-бромпиридазин-3-ол (39,8 мг, 0,228 ммоль). Смесь дегазировали в течение 5 мин с помощью  $\text{Ag}$ , затем герметизировали и нагревали при 90 °С в течение ночи. Смесь разводили  $\text{EtOAc}$  и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением указанного в заголовке продукта: ES/MS: 455,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,59 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 24,2$  Гц, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,54 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 4,49 (с, 4H), 3,98 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,33 (с, 3H).

**Метил-2-[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]пиридазин-4-ил]-2,6-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат** В реакционном флаконе объемом 40 мл суспензию 4-(бромметил)-3-фторбензонитрила (27,0 мг, 0,126 ммоль), метил-2-[2,6-дифтор-4-(3-гидроксипиридазин-4-ил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (37,0 мг, 0,0814 ммоль) и карбоната серебра (67,4 мг, 0,244 ммоль) в толуоле (7 мл) нагревали при 100 °С в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением указанного в заголовке продукта: ES/MS: 588,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**2-[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил) метокси] пиридазин -4-ил]-2,6-дифторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 103):** Суспензию метил-2-[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил) метокси] пиридазин-4-ил]-2,6-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилата (8,40 мг, 0,0143 ммоль) и гидроксида лития (0,3 М, 0,15 мл, 0,045 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) в реакционном флаконе объемом 40 мл герметично закрывали и нагревали при 90 °С в течение 2,5 ч. Смесь подкисляли добавлением 3 капель трифторуксусной кислоты. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/ $\text{MeCN}$  \*0,1% TFA) с получением продукта **Примера 103** в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 574,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  9,00 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 8,46 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,14 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,76 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,65 (дд,  $J = 9,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,60 (дд,  $J = 8,0, 1,6$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,80 (с, 2H), 4,78 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,83 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

**Пример 104. 4-[6-[2,5-дифтор-4-[[1-(2-метоксиэтил)-6-(2H-тетразол-5-ил)бензимидазол-2-ил]метил]фенил]-2-пиридил]оксиметил]-3-фторбензонитрил**

**Способ 25**

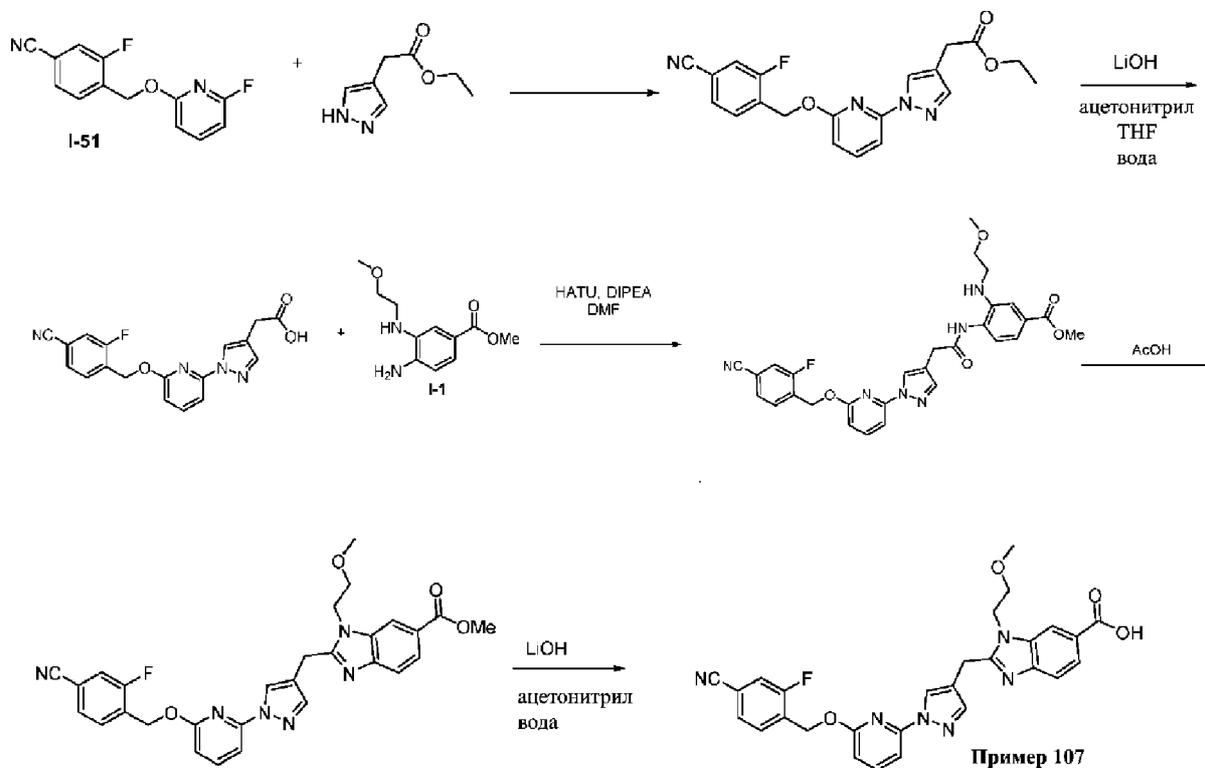


5                    **2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]-N-[2-(2-метоксиэтиламино)-4-(2H-тетразол-5-ил)фенил]ацетамид:** К раствору 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] уксусной кислоты (I-81, 52,0 мг, 0,131 ммоль), и 2-(2-метоксиэтил)-4-(2H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамина (I-44, 30,6 мг, 0,131 ммоль) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия гексафторфосфата (73,6 мг, 0,194 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,124 мл, 0,713 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали водным 5% LiCl и соевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, концентрировали и переносили на следующую стадию без дополнительной очистки: ES/MS: 615,2, 2 (M+H<sup>+</sup>).

15                    **4-[6-[2,5-дифтор-4-[[1-(2-метоксиэтил)-6-(2H-тетразол-5-ил)бензимидазол-2-ил]метил]фенил]-2-пиридил]оксиметил]-3-фторбензонитрил (пример 104):** Раствор 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]-N-[2-(2-метоксиэтиламино)-4-(2H-тетразол-5-ил)фенил]ацетамида (44,8 мг, 0,0729 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (0,271 мл, 4,74 ммоль) в DCE (3 мл) нагревали при 60 °C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, затем разводили DMF и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением продукта (Пример 104) в качестве трифторацетатной соли: ES/MS: 597,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,36 (с, 1H), 8,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,85–7,71 (м, 4H), 7,64–7,54 (м, 3H), 7,22 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,67 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

**Пример 107. 2-[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]пиразол-4-ил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 26**



5                    **Этил-2-[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]пиразол-4-ил]ацетат:** Суспензию 3-фтор-4-[(6-фтор-2-пиридил)оксиметил] бензонитрила (**I-51**, 0,10г, 406 мкмоль), этил-2-(1H-пиразол-4-ил) ацетата (0,098г, 636 мкмоль) и карбоната калия (0,178г, 1,29 ммоль) в NMP (2 мл) нагревали при 100 °С в течение 72 ч. Проведенная ЖХМС показала наличие смеси региоизомерных продуктов. Смесь разводили EtOAc и промывали водным 5% раствором LiCl (3x). Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта в виде менее полярного гороха: ES/MS: 381,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (с, 1H), 7,75 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 – 7,64 (м, 2H), 7,56 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,23 (кв, J = 7,1 Гц), 2H), 3,60 (с, 2H), 1,32 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

10

15

**2-[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]пиразол-4-ил]уксусная кислота:** Раствор этил 2-[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]пиразол-4-ил] ацетата (42,5 мг, 0,112 ммоль) и гидроксид лития, моногидрат (14,1 мг, 0,335 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) и воду (1 мл) перемешивали при комнатной

20

температуре в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и доводили до pH~6 с помощью 1N. HCl (335 мкл). Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения: ES/MS: 353,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил 4-[2-[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]пиразол-4-ил]ацетил]амино]-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат:** К раствору 2-[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]пиразол-4-ил]уксусной кислоты (38,8 мг, 0,110 ммоль), метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоата (31,2 мг, 0,139 ммоль) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (59,5 мг, 0,157 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (90,0 мкл, 0,517 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали водным 5% LiCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток переносили на следующую стадию без очистки: ES/MS: 559,2 (M+H<sup>+</sup>).

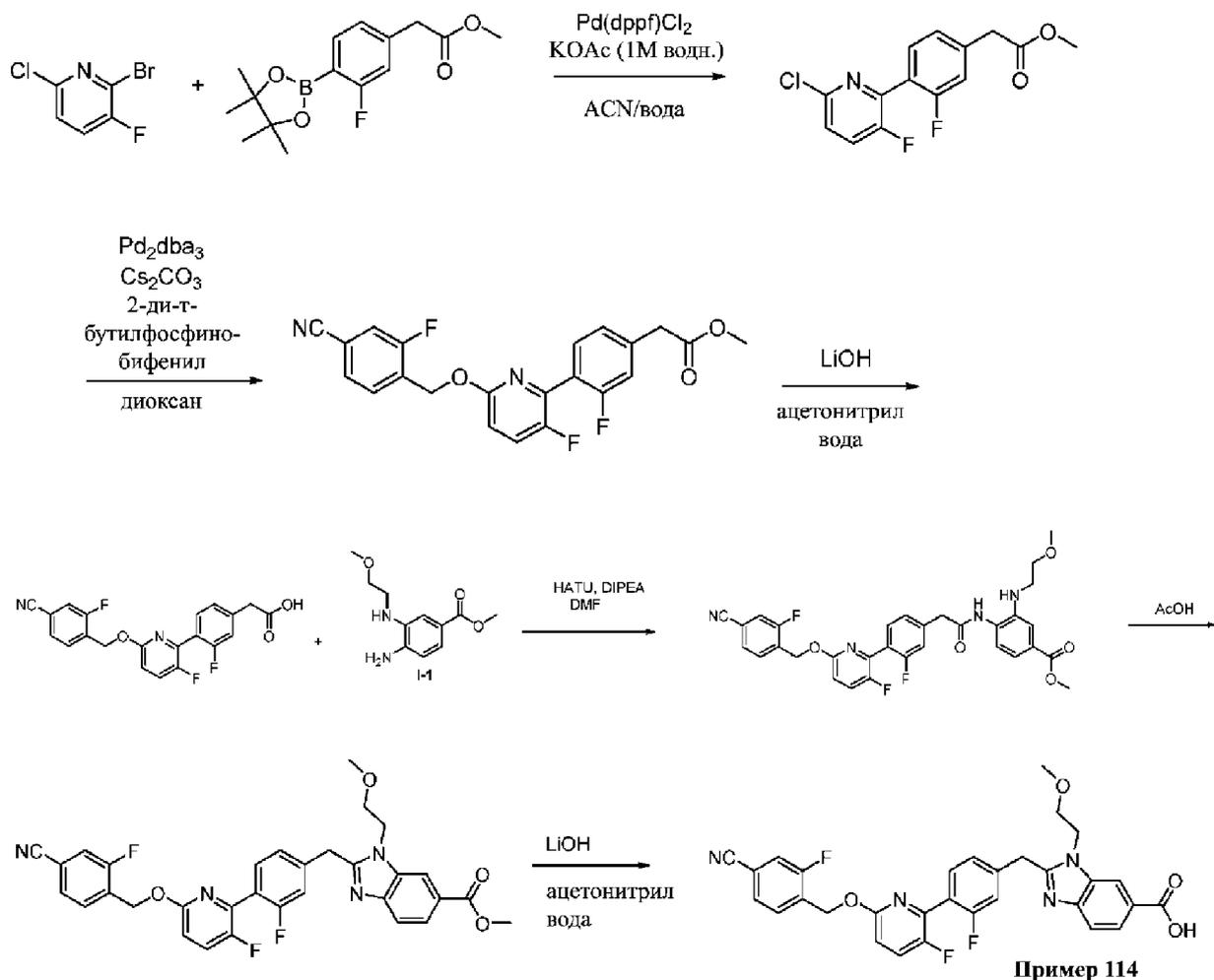
**Метил-2-[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил] пиразол-4-ил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат** Раствор метил-4-[2-[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]пиразол-4-ил]ацетил]амино]-3-(2-метоксиэтиламино) бензоата (61,5 мг, 0,110 ммоль) в AcOH (3 мл) нагревали при 60 °C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 541,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (с, 1H), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,73 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,61 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 9,3, 1,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,38 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,71 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

**2-[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]пиразол-4-ил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 107):** Суспензию метил-2-[1-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]пиразол-4-ил]метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилата (33,5 мг, 0,0620 ммоль) и гидроксида лития, моногидрата (7,9 мг, 0,188 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь нагревали при 40 °C в течение 1,5 ч. Смесь разводили EtOAc и водой. К этому добавляли водную 5% лимонную кислоту (~190 мкл) для доведения смеси до pH 5. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением продукта (**Пример 107**) в форме трифторацетатной

соли: ES/MS: 527,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64–8,55 (м, 2H), 8,25 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85–7,77 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,61 – 7,53 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 9,8, 1,5 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,82 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,85 (т, J = 4,9 Гц, 2H).

5 **Пример 114. 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-3-фтор-2-пиридил]-3-фторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 27**



**Метил-2-[4-(6-хлор-3-фтор-2-пиридил)-3-фторфенил]ацетат:** В пробирке

10 объемом 20 мл суспензию метил-2-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил] ацетата (150 мг, 0,510 ммоль), 2-бром-6-хлор-3-фторпиридина (109 мг, 0,520 ммоль), (1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен)-дихлорпалладия (II) (28,9 мг, 0,0408 ммоль) и водного ацетата калия (1,0 М, 1,02 мл, 1,02 ммоль) в ацетонитриле (4 мл)

15 дегазировали с помощью Ag в течение 5 мин. Смесь нагревали при 80 °С в течение 10 минут. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 298,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 2H), 7,26 – 7,17 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,72 (д, J = 1,6 Гц, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -114,15 (ддд, J = 18,3, 10,7, 7,3 Гц), -132,86 (дд, J = 18,2, 5,2 Гц).

5                    **Метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-3-фтор-2-пиридил]-3-фторфенил]ацетат:** Суспензия метил-2-[4-(6-хлор-3-фтор-2-пиридил)-3-фторфенил] ацетата (101 мг, 0,338 ммоль), 3-фтор-4-(гидроксиметил) бензонитрила (66,3 мг, 0,439 ммоль), карбоната цезия (170 мг, 0,523 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфино) бифенил (15 мг, 0,0503 ммоль) и Pd<sub>2</sub> (ДМК)<sub>3</sub> (15,0 мг, 0,0197 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали с помощью Ag в течение 5 мин, затем нагревали при 100 °С в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 413,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,67 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,45 – 7,35 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 2H), 6,90 (дд, J = 4,9, 1,0 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,71 (с, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -114,45 (ддд, J = 17,8, 10,7, 7,4 Гц), -114,83 – -116,84 (м), -141,34 (дд, J = 17,4, 4,8 Гц).

20                    **2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-3-фтор-2-пиридил]-3-фторфенил]уксусная кислота:** Раствор метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-3-фтор-2-пиридил]-3-фторфенил] ацетата (37,6 мг, 0,00912 ммоль) и гидроксид лития, моногидрат (10,7 мг, 0,255 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и доводили до pH~6 с помощью 1N HCl (250 мкл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 399,2 (M+H<sup>+</sup>).

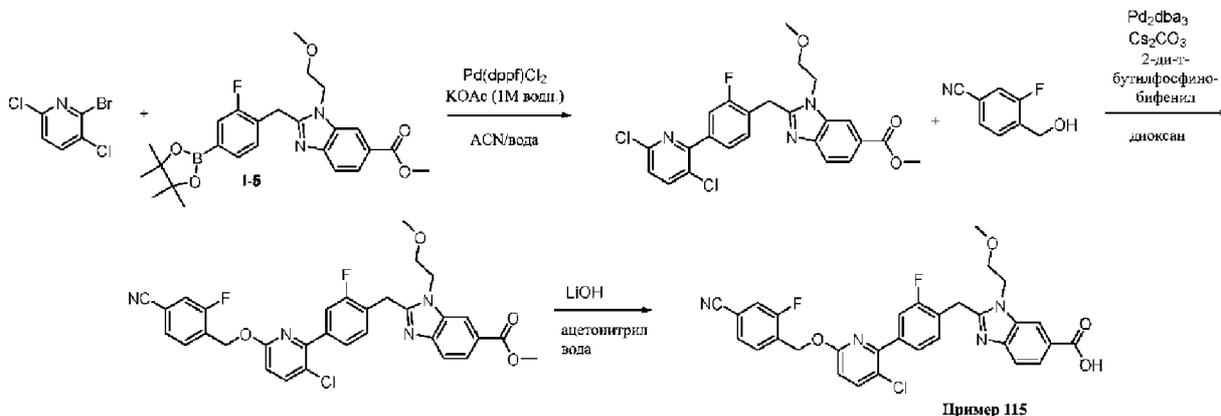
25                    **Метил 4-[2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-3-фтор-2-пиридил]-3-фторфенил] ацетил] амино]-3-(2-метоксиэтиламино) бензоат:** К раствору 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-3-фтор-2-пиридил]-3-фторфенил] уксусной кислоты (32,2 мг, 0,0808 ммоль), метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино) бензоата (22,9 мг, 0,102 ммоль) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (43,7 мг, 0,115 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (70,0 мкл, 0,402 ммоль). Смесь перемешивали при 22 °С в течение 4 часов. Смесь разводили EtOAc и промывали водным 5% LiCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток переносили на следующую стадию без очистки. ES/MS: 605,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-3-фтор-2-пиридил]-3-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат** Раствор метил -4-[2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-3-фтор-2-пиридил]-3-фторфенил] ацетил] амино]-3-(2-метоксиэтиламино) бензоат (48,9 мг, 0,0809 ммоль) в AcOH (3 мл) нагревали при 60 °С в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 587,2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-3-фтор-2-пиридил]-3-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоновая кислота (пример 114):** Суспензия метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-3-фтор-2-пиридил]-3-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (29,0 мг, 0,0494 ммоль) и гидроксид лития, моногидрат (7,6 мг, 0,181 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) и воду (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и нагревали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь разводили EtOAc и водой. К этому добавляли водную 5% лимонную кислоту (~180 мкл) до pH 5. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением продукта (**пример 114**) в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 573,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,66 – 7,51 (м, 3H), 7,35 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,99 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,73 (д, J = 7,2 Гц, 4H), 3,79 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, MeOD) δ -77,74, -113,42 – -116,11 (м), -117,08 – -121,64 (м), -143,46 (дд, J = 18,9, 5,1 Гц).

**Пример 115. 2-[4-[3-хлор-6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоновая кислота**

25 **Способ 28**



**Метил-2-[4-(3,6-дихлор-2-пиридил)-2-фторфенил] метил]-3-(2-**

**метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат** В микроволновой пробирке объемом 5 мл суспензию 2-бром-3,6-дихлорпиридина (50,9 мг, 0,224 ммоль), метил-2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (**I-5** 100 мг, 0,214 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II); PdCl<sub>2</sub> (dppf) (12,7 мг, 0,0171 ммоль) и ацетат калия (1,00 М в воде, 0,427 мл, 0,427 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) дегазировали с помощью Ag в течение 5 мин. Смесь нагревали при 80 °С в течение 40 мин, затем при 90 °С в течение 20 мин. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 603,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16–8,09 (м, 1H), 7,99 (ддд, J = 8,0, 6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,82–7,67 (м, 2H), 7,59–7,46 (м, 2H), 7,35 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 1,1 Гц, 0H), 4,49 (с, 2H), 4,35 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 4,08 – 3,90 (м, 3H), 3,65 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,30 – 3,24 (м, 3H).

**Метил-2-[4-[3-хлор-6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-**

**фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат** Суспензию метил-2-[4-(3,6-дихлор-2-пиридил)-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (84,6 мг, 0,173 ммоль), 3-фтор-4-(гидроксиметил) бензонитрила (34,0 мг, 0,225 ммоль), карбонат цезия (87,3 мг, 0,268 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфино) бифенила (10,5 мг, 0,0352 ммоль) и Pd<sub>2</sub> (ДМК)<sub>3</sub> (11,8 мг, 0,0129 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали с помощью Ag в течение 5 мин, затем нагревали при 100 °С в течение ночи. К этой смеси добавляли Pd<sub>2</sub> (ДМК)<sub>3</sub> (12 мг) и 2-(ди-трет-бутилфосфино) бифенил (10 мг). Смесь дегазировали в течение 5 мин с помощью Ag, нагревали при 100 °С в течение 7 ч. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта: ES/MS: 603,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 – 8,08 (м, 2H), 8,03 (ддд, J = 18,0, 8,5, 1,5 Гц, 2H), 7,79 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 11,4, 8,6 Гц, 1H), 7,62 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 7,56–7,43 (м, 4H), 7,43–7,31 (м, 5H), 6,99–6,92 (м, 1H), 6,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 5,49 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,39 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,98 (д, J = 3,1 Гц, 4H), 3,65 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,26 (д, J = 3,5 Гц, 4H).

**2-[4-[3-хлор-6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-**

**фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоновая кислота (пример 115):** Суспензию метил-2-[4-[3-хлор-6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-

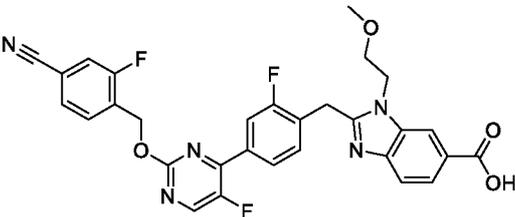
фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилата (20,9 мг, 0,0347 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (7,30 мг, 0,174 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и водой и добавляли 5% лимонной кислоты (~0,200 мл) к pH 5. Органический экстракт

5 высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением продукта (**пример 115**) в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 589,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,51 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,52 (м, 5H), 7,50 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 5,56

10 (с, 2H), 4,81 – 4,65 (м, 4H), 3,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 4H).

### **Пример 358. Соединение, полученное способом 28**

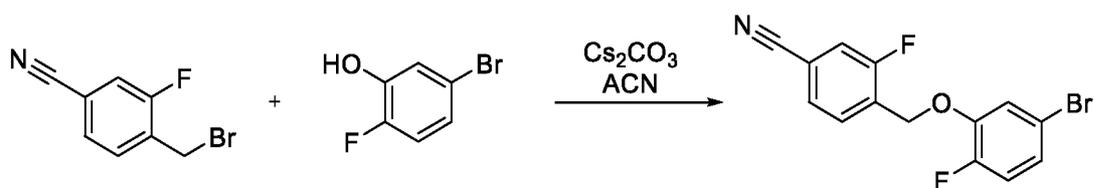
Другое соединение согласно настоящему изобретению, полученное с использованием общего пути, описанного в способе 28, включает в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
358	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 574,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,85 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00–7,92 (м, 1H), 7,91–7,82 (м, 3H), 7,81 – 7,73 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,68 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

15

### **Пример 469. 2-(3'-(4-карбамоил-2-фторбензил) окси)-3,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 29**



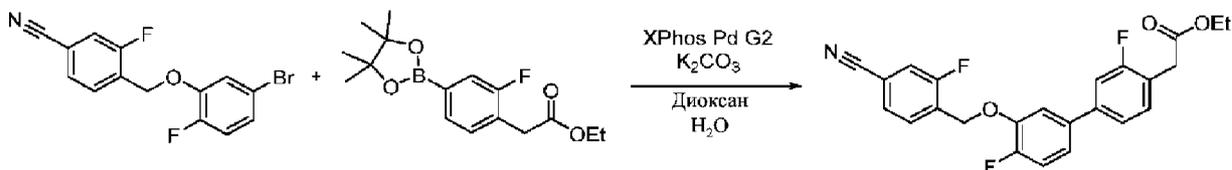
**4-[(3-бром-2,6-дифторфенокси) метил]-3-фторбензонитрил:** 4-

(хлорметил)-3-фторбензонитрил (4,28г, 20,0 ммоль) добавляли к 3-бром-2,6-дифторфенолу (4,24г, 22,2 ммоль) и карбонату цезия (13,0г, 40,0 ммоль) в ацетонитриле (100 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды.

Смесь фильтровали через целит и концентрировали путем ротационного выпаривания.

Продукт использовали без дополнительной очистки с получением указанного в заголовке

соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 9,3, 1,5 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 7,4, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (ддд, J = 8,6, 4,1, 2,3 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 10,8, 8,6 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H).



**Этил 2-[4-{3-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-**

**фторфенил]ацетат:** 4-[(5-бром-2-фторфенокси) метил]-3-фторбензонитрил (2,40г, 7,40 ммоль) добавляли к этил 2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)

фенил] ацетату (2737 мг, 8,88 ммоль), хлор (2-дициклогексилфосфор-2', 4', 6'-

триизопропил-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий(II) (582 мг, 0,370

ммоль) и карбонат калия (24455 мг, 17,8 ммоль) в 1,4-1,4-диоксане (37,0 мл) и воде (13,0 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. Смесь охлаждали до температуры

окружающей среды и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические

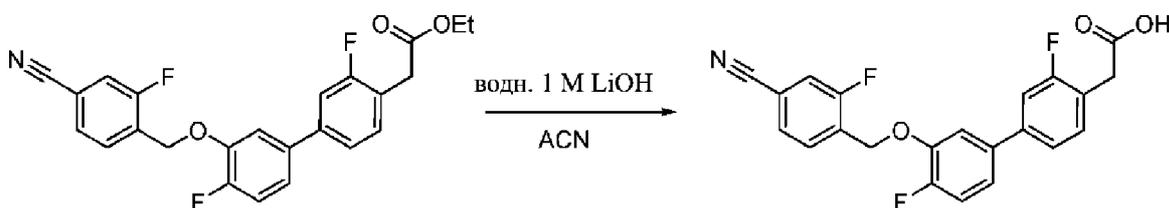
слои сушили с помощью Mg<sub>2</sub> O<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали путем ротационного

выпаривания. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в

гексане) с получением указанного в заголовке продукта: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)

δ 7,79 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,48 – 7,39 (м, 2H), 7,35 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28–7,22 (м, 1H), 7,22–7,11 (м, 3H), 5,32 (с, 2H), 4,14 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,72 (кв, J =

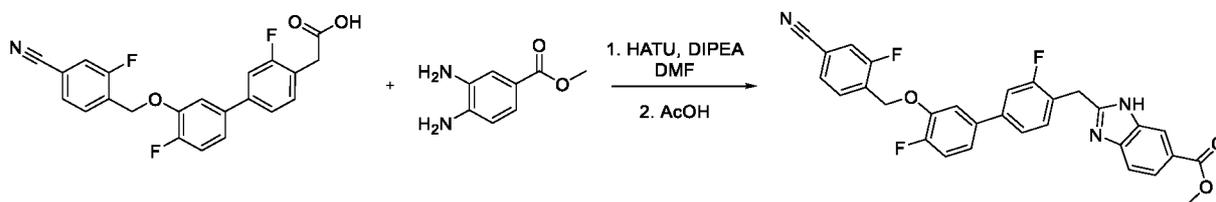
2,4 Гц, 3H), 1,29 – 1,26 (м, 3H). ES/MS m/z: 448,081 (M+H<sup>+</sup>).



**2-(3'-(4-циано-2-фторбензил) окси)-3,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)**

**уксусная кислота:** Этил 2-[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил] ацетат (2,81г, 6,61 ммоль) растворяли в ацетонитриле (13,5 мл) и 1 М водн. LiOH (13,5 мл). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 80 °С в течение 1 ч.

- 5 Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли 1 М водным раствором HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл) и объединенные органические слои сушили с помощью Mg<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания. Продукт использовали без дополнительной очистки: ES/MS m/z: 396,147 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,79 – 7,58 (м, 2H), 7,49 – 7,30 (м, 4H), 7,23 (дд, J = 10,5, 6,6, 3,8 Гц, 2H), 5,38 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 3,78 – 3,63 (м, 2H).
- 10



**Метил-2-(3'-(4-циано-2-фторбензил) окси)-3,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-**

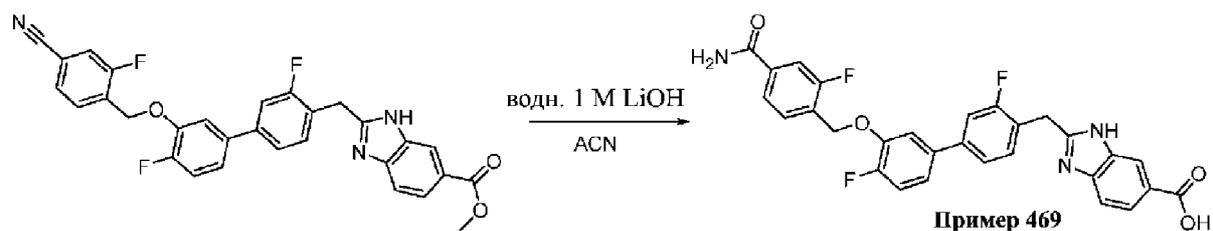
**ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** 2-[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил] уксусную кислоту (0,358г, 0,900 ммоль) добавляли к метил-3,4-диаминобензоату (165 мг, 0,990 ммоль), 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфату (HATU), (412 мг, 1,08 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламину (116 мг, 0,900 ммоль) в DMF (3,50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь разводили водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 3 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили с помощью Mg<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания. Продукт использовали без дополнительной очистки: ES/MS m/z: 546,150 (M+H<sup>+</sup>).

15

20

- Неочищенный метил-3-амино-4-[2-[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил] ацетил] амино] бензоат (491 мг, 0,900 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл). Смесь нагревали до 100 °С в течение 3 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и нейтрализовали 2 М водн. NaOH. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили с помощью Mg<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (10-80% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке продукта: ES/MS m/z: 528,155 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,24
- 25
- 30

– 8,16 (м, 1H), 7,90 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,82 – 7,71 (м, 2H), 7,56 – 7,30 (м, 4H), 7,22 – 6,95 (м, 2H), 5,26 (д, J = 5,0 Гц, 3H), 4,30 (с, 2H), 3,87 (д, J = 11,4 Гц, 4H).



**2-(3'-(4-карбамоил-2-фторбензил) окси)-3,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)**

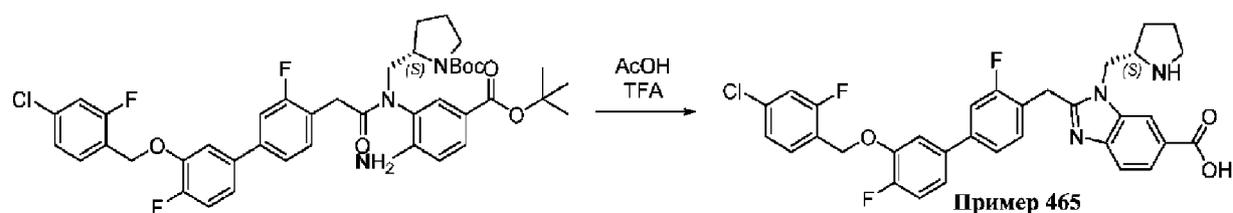
5 **метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 469):** Метил-2-[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил] метил]-3H-бензимидазол-5-карбоксилат (1,18г, 2,24 ммоль) растворяли в 1 М водн. LiOH (2,0 мл) и ацетонитрил (5,0 мл). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 80 °С и смесь нагревали в течение ночи. Продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с

10 получением указанного в заголовке продукта. ES/MS m/z: 532,200 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,38 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,84 – 7,62 (м, 2H), 7,62 – 7,38 (м, 2H), 7,35 – 7,14 (м, 2H), 5,38 (с, 2H), 4,64 (с, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,70, -118,85, -119,65 – -120,64 (м), -137,07.

**Пример 465. 2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил]**

15 **метил]-3-(пирролидин-2-илметил) бензимидазол -5-карбоновая кислота**

**Способ 30**



**2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил]**

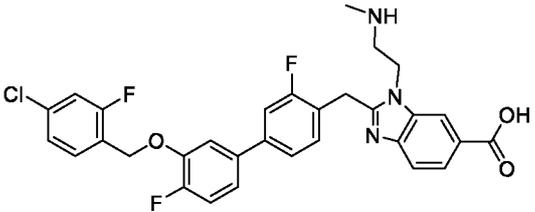
**метил]-3-(пирролидин-2-илметил) бензимидазол -5-карбоновая кислота (пример**

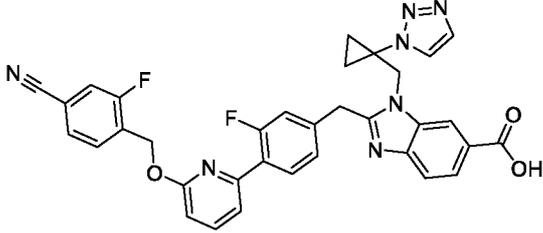
20 **465):** Сырой трет-бутил 2-[[5-трет-бутоксикарбонил-2-[[2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил]ацетил]амино]анилино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (95,9 мг, 0,123 ммоль) получали, как описано в методике 29, заменяя метил-3,4-диаминобензоат на трет-бутил-(S)-2-(((2-амино-5-(трет-бутоксикарбонил)фенил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат на четвертой стадии. Это растворяли в уксусной кислоте (1 мл) и смесь нагревали в течение 12 часов при 80 °С. Добавляли избыток трифторуксусной кислоты (0,1 мл) и смесь продолжали нагревать в течение 2 часов. Смесь охлаждали до

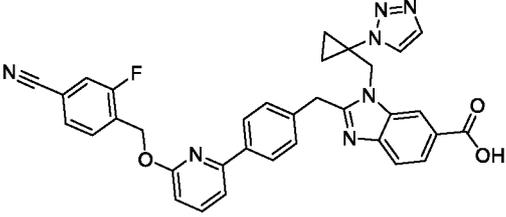
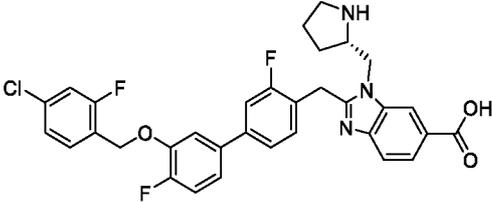
температуры окружающей среды, концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке продукта: ES/MS m/z: 606,200 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,46 – 8,34 (м, 1H), 8,14 – 7,99 (м, 1H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51–7,34 (м, 3H), 7,32–7,15 (м, 4H), 5,28 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,08 (дд, J = 10,4, 6,7 Гц, 1H), 3,61 – 3,44 (м, 1H), 2,36 – 2,15 (м, 1H), 2,09 (дт, J = 14,2, 7,9 Гц, 1H), 1,93 (дт, J = 12,4, 9,6 Гц, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,92 (д, J = 4,7 Гц), -118,15 (дд, J = 83,8, 10,8 Гц), -136,23 -137,54 (м).

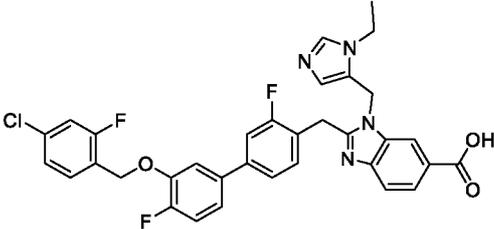
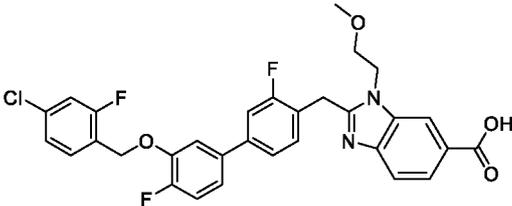
**Пример 456, 457, 461, 462, 466, 472, 477, 489, 490, 491. Соединения, полученные способом 30**

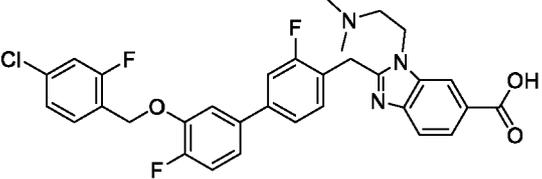
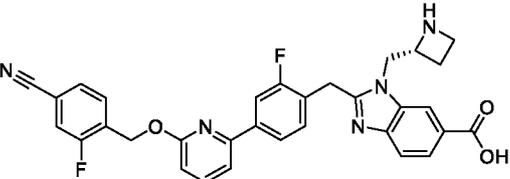
10 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 30, включают следующие примеры.

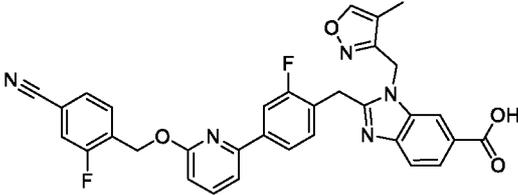
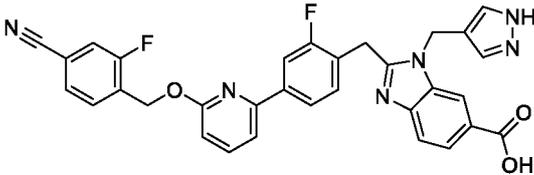
Пример	Структура/название/характеристика
456	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(3'-(4-хлор-2-фторбензил)окси)-3,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил метил)-1-(2-(метиламино) этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:</p> <p>ES/MS 580,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8,42 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (к, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49 – 7,37 (м, 4H), 7,33 – 7,16 (м, 4H), 5,26 (с, 2H), 4,77 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,45 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
457	<div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;">  </div> <p>1-((1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклопропил)метил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 618,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,07 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,96 – 7,82 (м, 3H), 7,82 – 7,69 (м, 3H), 7,65 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,24 – 7,05 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,09 (с, 1H), 1,57 (т, J = 3,6 Гц, 2H), 1,47 – 1,30 (м, 2H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>461</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>1-(1-(1H-1,2,3-триазол-1-ил) циклопропил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 600,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,47 – 8,39 (м, 1H), 8,17 (дт, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 8,13 – 8,05 (м, 3H), 7,90 (с, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 8,1, 5,3 Гц, 2H), 7,65 – 7,51 (м, 3H), 7,43 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,11–5,00 (м, 2H), 4,39 (д, J = 3,0 Гц, 2H), 1,67–1,50 (м, 4H).</p>
<p><b>462</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(S)-2-(3'-(4-хлор-2-фторбензил) окси)-3,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил) метил)-1-(пирролидин-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 606,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,40 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54–7,37 (м, 4H), 7,37–7,17 (м, 4H), 5,29 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,14–3,98 (м, 1H), 3,56 – 3,43 (м, 1H), 2,32 – 2,14 (м, 1H), 2,14 – 1,98 (м, 1H), 1,94 (д, J = 16,1 Гц, 2H), 1,68 – 1,54 (м, 2H), 1,16 (д, J = 11,7 Гц, 1H).</p>

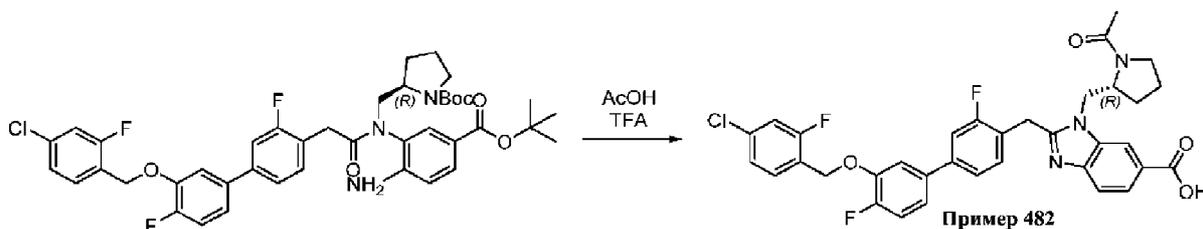
Пример	Структура/название/характеристика
466	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(3'-(4-хлор-2-фторбензил)окси)-3,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил метил)-1-(1-этил-1H-имидазол-5-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 631,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,03 – 8,88 (м, 1H), 8,31 – 8,15 (м, 1H), 8,07 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 – 7,33 (м, 3H), 7,33 – 7,25 (м, 2H), 7,21 (дд, J = 7,0, 1,8 Гц, 2H), 6,84 – 6,71 (м, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,31 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 1,57 (т, J = 7,3 Гц, 2H).</p>
472	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(3'-(4-хлор-2-фторбензил)окси)-3,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 581,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (м, 4H), 7,44 (дд, J = 7,9, 2,2 Гц, 1H), 7,35 – 7,17 (м, 4H), 5,29 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 3,89 – 3,75 (м, 2H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
477	 <p>2-(3'-(4-хлор-2-фторбензил)окси)-3,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-илметил)-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 594,55; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,42 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53–7,38 (м, 5H), 7,32–7,16 (м, 4H), 5,28 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,67–3,52 (м, 2H), 3,07 (с, 6H).</p>
489	 <p>(R)-1-(азетидин-2-илметил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 566,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,14 – 8,02 (м, 1H), 7,93 – 7,77 (м, 3H), 7,77 – 7,65 (м, 2H), 7,65 – 7,49 (м, 3H), 7,41 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,13 (к, J = 9,4 Гц, 1H), 3,97 (тд, J = 10,0, 4,5 Гц, 1H), 2,68 (п, J = 9,6 Гц, 1H), 2,60 – 2,45 (м, 1H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
490	 <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил-1-(4-метилизоксазол-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 592,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дт, J = 9,9, 2,2 Гц, 1H), 7,89 – 7,80 (м, 4H), 7,79 – 7,70 (м, 2H), 7,66 (дд, J = 8,0, 5,3 Гц, 2H), 7,43 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 1,94 (д, J = 1,1 Гц, 3H).</p>
491	 <p>1-(1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 577,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,79 (м, 6H), 7,79 – 7,68 (м, 2H), 7,68 – 7,56 (м, 3H), 7,45 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,63 (д, J = 9,3 Гц, 4H), 4,58 (с, 2H).</p>

**Пример 482. 3-[(2S)-1-ацетилпирролидин-2-ил]метил]-2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 31**

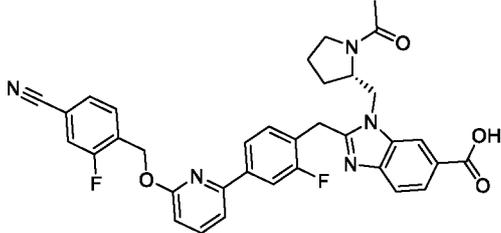


**3-[(2S)-1-ацетилпирролидин-2-ил] метил]-2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил] метил] бензимидазол -5-карбоновая кислота**

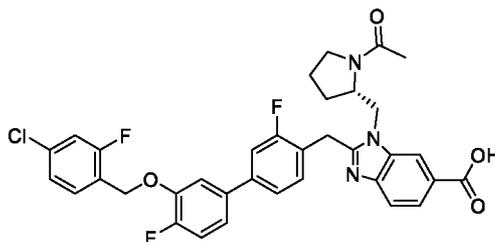
**(пример 482):** Неочищенный трет-бутил (2S)-2-[5-трет-бутоксикарбонил -2-[2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил] ацетил] амино] анилино] метил] пирролидин -1-карбоксилат (95,9 мг, 0,123 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (1 мл) и смесь нагревали до 80 °С в течение 12 часов. Добавляли избыток трифторуксусной кислоты (0,1 мл). Нагревание продолжали в течение 6 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке продукта: ES/MS m/z: 648,200 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (с, 1H), 8,27–8,16 (м, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66–7,39 (м, 5H), 7,27 (дд, J = 11,6, 9,7 Гц, 4H), 5,30 (с, 2H), 4,80 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 4,70 (с, 1H), 3,74–3,61 (м, 1H), 3,58 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,31 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 1,14 (с, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,78, -118,03 (д, J = 10,8 Гц), -118,35 (д, J = 8,7 Гц), -136,92.

**15 Примеры 453, 464, 482, 483, 485, 488, 539, 591 и 689-691. Соединения, полученные способом 31**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 31, включают следующие примеры.

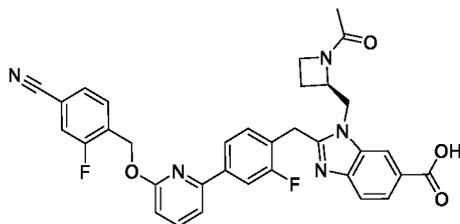
Пример	Структура/название/характеристика
453	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(S)-1-(1-ацетилпирролидин-2-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 622,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,52 (т, J = 0,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 – 7,85 (м, 2H), 7,85 – 7,67 (м, 3H), 7,67 – 7,49 (м, 4H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,80 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 4,68 (с, 3H), 3,73 – 3,60 (м, 1H), 3,55 (тд, J = 9,7, 7,0 Гц, 1H), 2,33 (гепт, J = 9,3, 8,5 Гц, 1H), 2,20 – 2,00 (м, 0H), 1,95 (дд, J = 12,2, 6,5 Гц, 1H), 1,73 (с, 3H).</p>

464



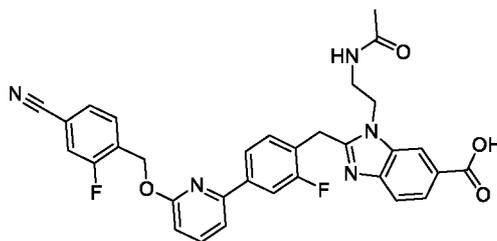
(S)-1-(1-ацетилпирролидин-2-ил) метил)-2-(3'-(4-хлор-2-фторбензил)окси)-3,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  648,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,53 (с, 1H), 8,27–8,16 (м, 1H), 7,76 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,66–7,39 (м, 5H), 7,27 (дд,  $J = 11,6, 9,7$  Гц, 4H), 5,30 (с, 2H), 4,80 (д,  $J = 4,5$  Гц, 2H), 4,70 (с, 1H), 3,74–3,61 (м, 1H), 3,58 (д,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,31 (д,  $J = 3,8$  Гц, 1H), 1,14 (с, 1H).

483



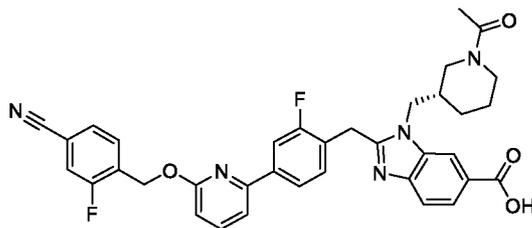
(R)-1-(1-ацетилазетидин-2-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  608,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,60 (с, 1H), 8,22 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,98 – 7,84 (м, 2H), 7,84 – 7,67 (м, 4H), 7,67 – 7,46 (м, 5H), 6,92 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,03 (дд,  $J = 15,5, 9,5$  Гц, 1H), 4,93 (д,  $J = 3,4$  Гц, 1H), 4,82 – 4,63 (м, 3H), 4,15 (дтд,  $J = 31,8, 8,7, 6,0$  Гц, 2H), 2,58 (дтд,  $J = 11,6, 9,1, 5,8$  Гц, 1H), 2,32 – 2,14 (м, 1H), 1,67 (с, 3H).

485



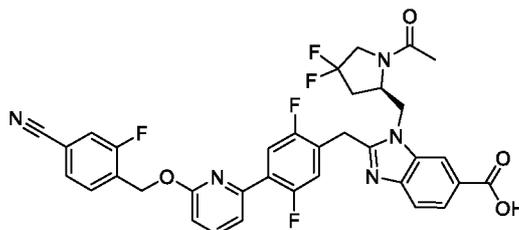
1-(2-ацетамидоэтил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 582,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,10 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,03 – 7,80 (м, 5H), 7,80 – 7,69 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 13,8, 8,0 Гц, 2H), 7,48 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,46 (д, J = 4,2 Гц, 4H), 3,44 (к, J = 5,8 Гц, 2H), 1,72 (с, 3H).

488



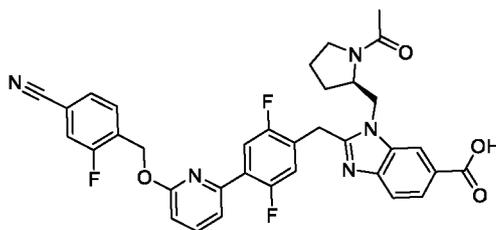
(R)-1-(1-ацетилпиперидин-3-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  636,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,50 (с, 1H), 8,28 – 8,14 (м, 1H), 7,96 – 7,76 (м, 5H), 7,73 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,66 – 7,46 (м, 4H), 6,98-6,83 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,71 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 4,50 (кд,  $J = 15,1, 7,9$  Гц, 2H), 4,24 (д,  $J = 12,4$  Гц, 1H), 3,80 (д,  $J = 13,5$  Гц, 1H), 2,82 – 2,59 (м, 1H), 2,03 (с, 2H), 1,90 – 1,64 (м, 2H), 1,64 – 1,37 (м, 2H).

539



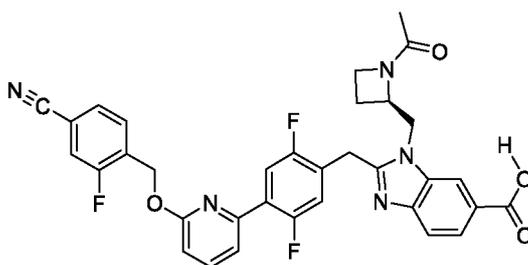
(R)-1-(1-ацетил-4,4-дифторпирролидин-2-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  676,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,33 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 2H), 7,81 (дд,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,79 – 7,70 (м, 3H), 7,61 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,45 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,72 (с, 1H), 4,68 – 4,57 (м, 1H), 4,46 (д,  $J = 10,2$  Гц, 2H), 4,09 (дд,  $J = 15,8, 10,3$  Гц, 2H), 2,48 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 1,94 (с, 2H).

591



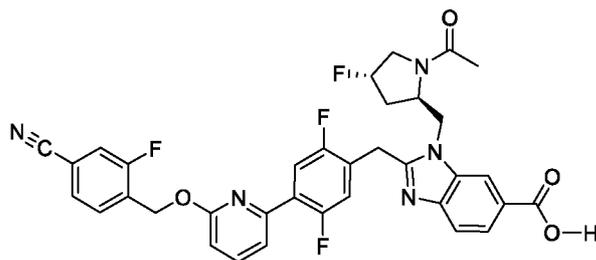
(R)-1-(1-(1-ацетилпирролидин-2-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  640,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,41 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,98 – 7,83 (м, 3H), 7,83 – 7,70 (м, 3H), 7,65 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,57 – 7,46 (м, 2H), 6,99 (дд,  $J = 8,3, 2,1$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,57 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 3,45 (дд,  $J = 26,2, 10,1, 5,4$  Гц, 2H), 2,21–2,04 (м, 1H), 1,85 (с, 2H), 1,79–1,65 (м, 1H).

689



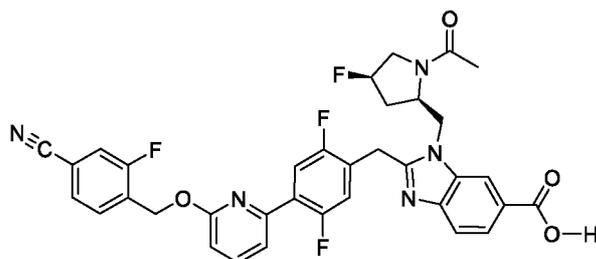
ES/MS  $m/z$  626,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,59 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,22 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,90 – 7,74 (м, 3H), 7,72 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,65 – 7,51 (м, 4H), 7,43 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,10–4,89 (м, 3H), 4,26–4,04 (м, 2H), 2,69–2,49 (м, 1H), 2,24 (дд,  $J = 11,8, 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 1,70 (с, 3H).

690



ES/MS (M+H<sup>+</sup>) 658,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,44 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,98 – 7,83 (м, 3H), 7,83 – 7,70 (м, 3H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 – 7,45 (м, 2H), 7,00 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,40 (с, 0H), 5,27 (с, 0H), 4,69 – 4,43 (м, 3H), 2,37 – 1,99 (м, 1H), 1,91 (с, 2H). Мультиплетный отчет <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -75,23, -115,92 (дд, J = 10,0, 6,2 Гц), -121,62, -122,22.

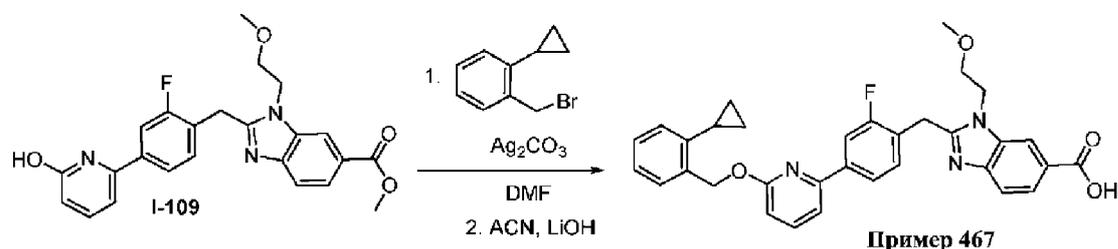
691



ES/MS (M+H<sup>+</sup>) 658,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,82 (м, 3H), 7,82 – 7,70 (м, 3H), 7,65 (дд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,62 (дт, J = 10,8, 5,8 Гц, 2H), 4,54 (с, 1H), 4,42 (дд, J = 11,0, 5,5 Гц, 1H), 4,01–3,81 (м, 1H), 2,17–2,01 (м, 1H), 1,91 (с, 2H). Мультиплетный отчет <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -75,09, -115,91 (дд, J = 9,8, 6,5 Гц), -121,69, -122,25.

**Пример 467. 2-(4-(6-(2-циклопропилбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 32**



5 **2-(4-(6-(2-циклопропилбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 467):** Метил-2-[2-фтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил) фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (I-109, 50,0 мг, 0,115 ммоль) добавляли к 1-(бромметил)-2-циклопропилбензолу (37,7 мг, 0,179 ммоль) и карбонату серебра (95,0 мг, 0,344 ммоль) в DMF (1 мл). Смесь нагревали до 80 °С в течение 12 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Смесь разводили ацетонитрилом (2 мл) и добавляли избыток 1 М водн. LiOH (0,5 мл). Смесь нагревали до 60 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили избытком трифторуксусной кислоты (0,1 мл). Смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ

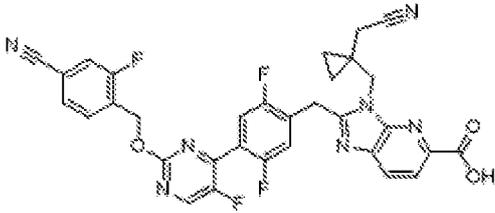
15 (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке продукта: ES/MS  $m/z$ : 659,200 ( $M+H^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,58 – 8,51 (м, 1H), 8,27 (дд,  $J = 8,7, 1,4$  Гц, 1H), 8,01 (дд,  $J = 8,1, 1,7$  Гц, 1H), 7,95 – 7,85 (м, 2H), 7,78 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,69 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J = 7,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,22 (тд,  $J = 7,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,15 (тд,  $J = 7,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,11 – 6,99 (м, 1H), 6,87 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,76–4,64 (м, 1H), 4,54 (ддд,  $J = 15,2, 8,1, 3,4$  Гц, 1H), 3,71 (ддд,  $J = 10,6, 5,2, 3,4$  Гц, 1H), 3,57 (ддд,  $J = 10,7, 7,8, 3,1$  Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,10 (ддд,  $J = 13,9, 8,5, 5,3$  Гц, 1H), 1,02–0,80 (м, 3H), 0,80–0,56 (м, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -77,82, -119,74 (дд,  $J = 12,4, 7,7$  Гц).

20

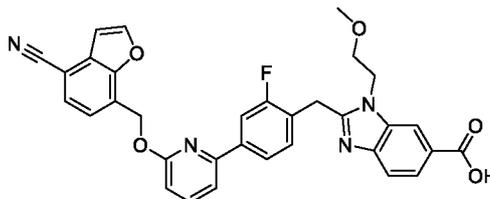
**Пример 129, 135-138, 140-152, 155-158, 227, 229, 234, 238, 241, 243, 247-248, 250-252, 256, 262, 265, 266, 348, 357, 362, 435, 470, 473-474, 478, 481, 493, 495, 496, 499, 500, 504-506, 509-510, 512, 514, 542-544, 557, 563-565, 592, 595-596 и 692-693. Соединения, полученные способом 32**

25

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 32, включают следующие примеры.

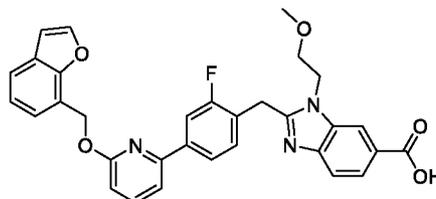
Пример	Структура/название/характеристика
129	<div style="text-align: center;">  </div> <p data-bbox="359 548 1380 862">2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS m/z 628,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,90 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,95 – 7,90 (м, 1H), 7,81–7,72 (м, 2H), 7,65–7,54 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 2,79 (с, 2H), 1,10–1,02 (м, 2H), 0,72–0,65 (м, 2H).</p>

135



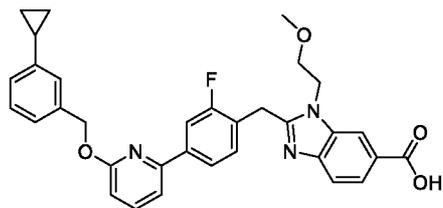
2-(4-(6-((4-цианобензофуран-7-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  577,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,36 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,90–7,75 (м, 5H), 7,68–7,56 (м, 3H), 7,41 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,87 (с, 2H), 4,60 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,66 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).

136



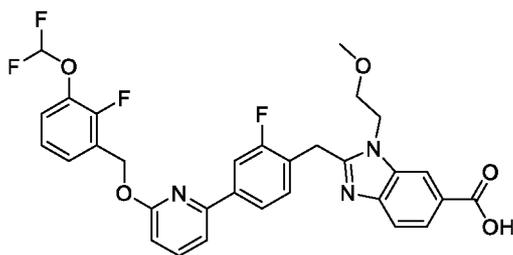
2-(4-(6-(бензофуран-7-илметокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  552,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,52 (с, 1H), 8,23 – 8,16 (м, 1H), 7,91 (д,  $J = 9,8$  Гц, 2H), 7,82 – 7,72 (м, 3H), 7,59 – 7,38 (м, 4H), 7,26–7,17 (м, 1H), 6,89–6,82 (м, 2H), 5,81 (с, 2H), 4,78 (т,  $J = 4,8$  Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,79 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H). Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

137



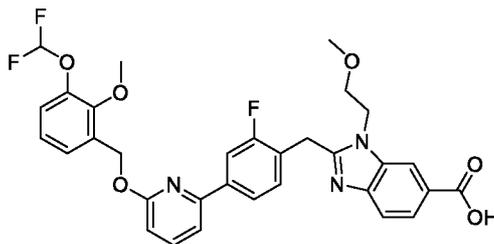
2-(4-(6-((3-циклопропилбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 552,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,50 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 4,5, 1,6 Гц), 1H), 7,80 – 7,71 (м, 2H), 7,53 – 7,43 (м, 2H), 7,26 – 7,17 (м, 3H), 7,03 – 6,95 (м, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,75 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,82 – 3,75 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,89 (тт, J = 8,4, 5,1 Гц, 1H), 0,96–0,85 (м, 2H), 0,68–0,60 (м, 2H).

138



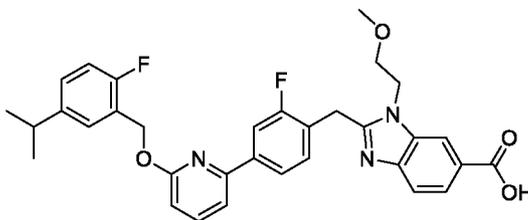
2-(4-(6-((3-(дифторметокси)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 596,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,54 (т, J = 0,9 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 – 7,90 (м, 2H), 7,82 – 7,74 (м, 2H), 7,55 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (ддд, J = 7,8, 6,3, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,04–6,58 (м, 2H), 5,59 (с, 2H), 4,79 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H). Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

140



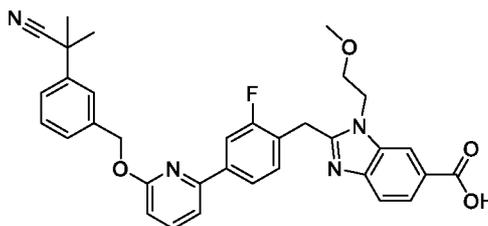
2-(4-(6-((3-(дифторметокси)-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  608,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,45 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,14 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J = 4,2, 1,6$  Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77 (дд,  $J = 8,2, 7,5$  Гц, 1H), 7,72 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,44 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,35 (дд,  $J = 7,5, 1,8$  Гц, 1H), 7,19 – 7,06 (м, 2H), 7,02 – 6,54 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 4,71 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,29 (с, 3H). \*ПРИМЕЧАНИЕ\* ЯМР регистрируется для основного конформера, наблюдаемого в ЯМР. ЖХ-МС чистые, и ЯМР показывает второе подтверждение при соотношении примерно 4:1/5:1.

141



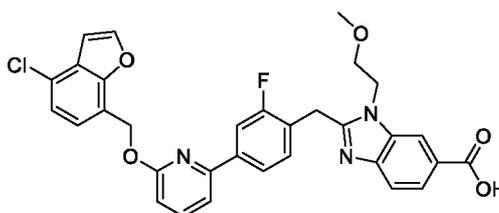
2-(2-фтор-4-(6-((2-фтор-5-изопропилбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  572,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,54 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,21 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,96 – 7,93 (м, 1H), 7,82 – 7,73 (м, 2H), 7,56 – 7,45 (м, 2H), 7,40 (дд,  $J = 7,1, 2,4$  Гц, 1H), 7,19 (ддд,  $J = 7,9, 5,0, 2,4$  Гц, 1H), 7,02 (дд,  $J = 10,0, 8,5$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,80 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,83 – 3,77 (м, 2H), 2,87 (гепт,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 1,18 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H). Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

142

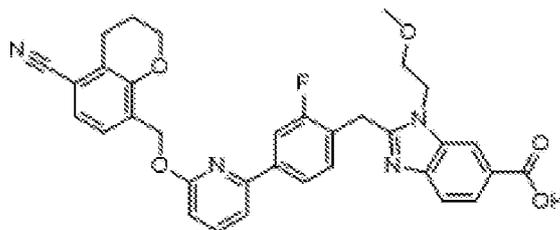


2-(4-(6-((3-(2-цианопропан-2-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  579,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,55 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,22 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,98–7,88 (м, 2H), 7,82–7,74 (м, 2H), 7,67 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,56 – 7,36 (м, 5H), 6,87 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,85 – 4,74 (м, 4H), 3,81 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 1,68 (с, 6H). Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

143

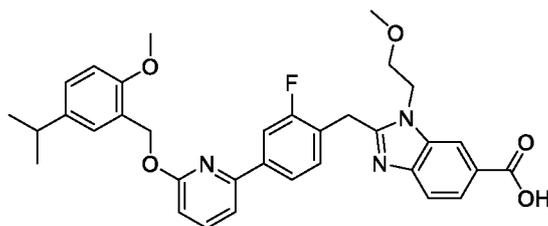


2-(4-(6-((4-хлорбензофуран-7-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  586;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,57 – 8,52 (м, 1H), 8,22 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,94 – 7,85 (м, 3H), 7,82 – 7,73 (м, 2H), 7,53 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,48 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 4,80 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,80 (дд,  $J = 5,4, 4,4$  Гц, 2H). Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.



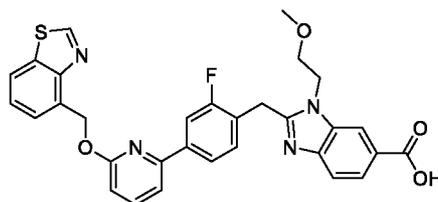
2-(4-(6-((5-цианохроман-8-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  593,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,26 (с, 1H), 7,90–7,80 (м, 4H), 7,63 (дд,  $J = 8,0, 5,5$  Гц, 2H), 7,44 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,40 – 7,24 (м, 2H), 6,92 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,61 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,32 – 4,25 (м, 2H), 3,67 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,91 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 2,02 (п,  $J = 6,1$  Гц, 2H).

145



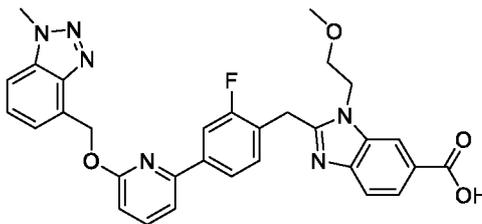
2-(2-фтор-4-(6-((5-изопропил-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  584,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,51 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,18 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,99 – 7,94 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,80 – 7,71 (м, 2H), 7,55 – 7,44 (м, 2H), 7,30 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,14 (дд,  $J = 8,4, 2,3$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,83 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,76 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,94 – 2,69 (м,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 1,17 (д,  $J = 7,0$  Гц, 6H).

146



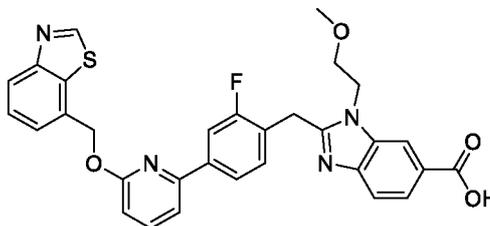
2-(4-(6-(бензо[d]тиазол-4-илметокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 569,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,29 (с, 1H), 8,55 (т,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 8,22 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 8,02 (дд,  $J = 8,1, 1,1$  Гц, 1H), 7,93–7,86 (м, 2H), 7,82–7,74 (м, 2H), 7,68 (дд,  $J = 7,4, 1,1$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,80 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,84 – 3,77 (м, 2H).  
Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

147



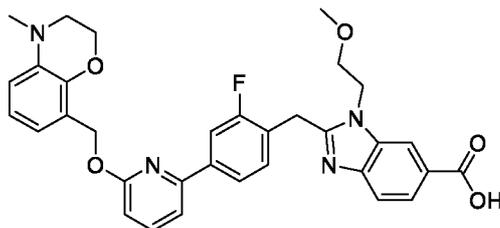
2-(2-фтор-4-(6-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  567,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,55 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,22 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,91 (дд,  $J = 8,1, 1,7$  Гц, 1H), 7,83 (дд,  $J = 11,7, 1,7$  Гц, 1H), 7,81 – 7,74 (м, 2H), 7,73 – 7,67 (м, 1H), 7,58 – 7,52 (м, 3H), 7,47 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,80 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,34 (с, 3H), 3,80 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H). Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

148



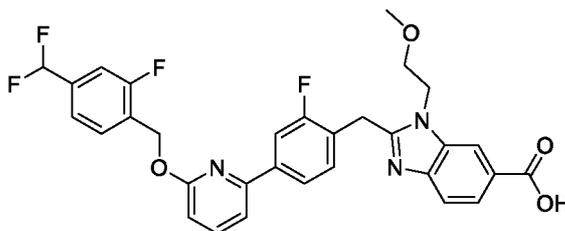
2-(4-(6-(бензо[d]тиазол-7-илметокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  569,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,27 (с, 1H), 8,57 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,24 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 8,04 (дд,  $J = 8,1, 1,1$  Гц, 1H), 7,91 (дд,  $J = 8,0, 1,7$  Гц, 1H), 7,86 (дд,  $J = 11,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,84 – 7,74 (м, 2H), 7,69 – 7,64 (м, 1H), 7,62 – 7,54 (м, 2H), 7,50 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 4,82 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,85 – 3,79 (м, 2H).  
Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

149



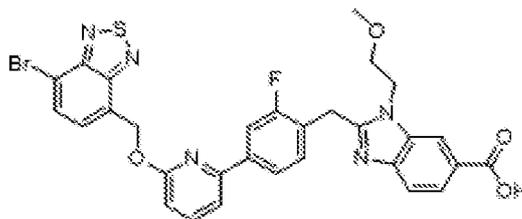
2-(2-фтор-4-(6-((4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  583,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,39 (с, 1H), 8,12–8,05 (м, 1H), 7,97–7,85 (м, 2H), 7,77–7,67 (м, 2H), 7,48 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,39 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,82 – 6,71 (м, 3H), 6,70 – 6,64 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,68 – 4,55 (м, 4H), 4,34 (т,  $J = 4,4$  Гц, 2H), 3,73 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,26 (д,  $J = 7,1$  Гц, 4H), 2,86 (с, 3H).

150



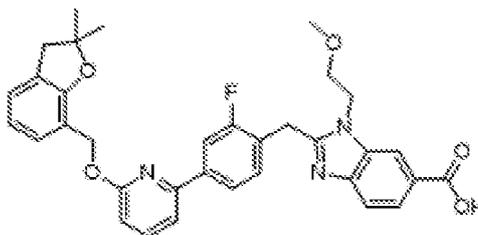
2-(4-(6-((4-(дифторметил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  580,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,57 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,98–7,88 (м, 2H), 7,83–7,74 (м, 2H), 7,66 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,58 – 7,48 (м, 2H), 7,39 – 7,29 (м, 2H), 6,92 – 6,59 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,82 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,81 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H). Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

151



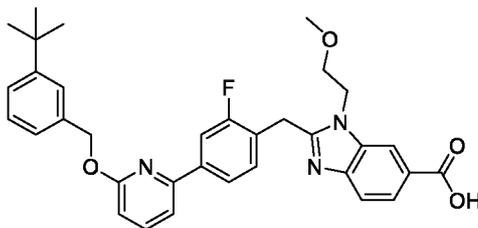
2-(4-(6-((7-бромбензо[с][1,2,5]тиадиазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  648,0, 650,0;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,22 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,06 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,90 – 7,77 (м, 4H), 7,72 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,60 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,39 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,57 (т,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,65 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,19 (с, 3H).

152



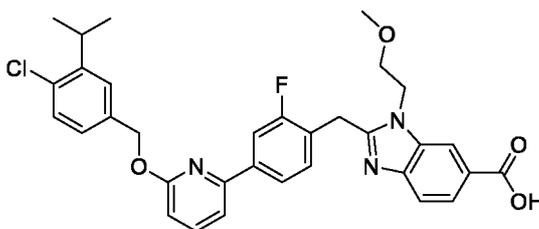
2-(4-(6-((2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  582,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,52 (с, 1H), 8,20 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 8,00–7,91 (м, 2H), 7,80–7,72 (м, 2H), 7,50 (дд,  $J = 14,6, 7,5$  Гц, 2H), 7,19 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 6,82 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,78 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,78 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,80 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,04 (с, 2H), 1,46 (с, 6H).  
Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

155



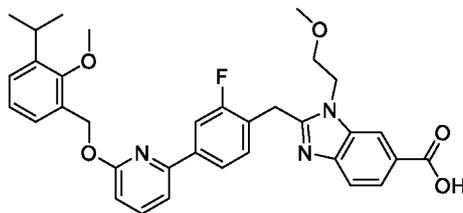
2-(4-(6-((3-(трет-бутил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 568,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,55 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,99–7,91 (м, 2H), 7,81–7,73 (м, 2H), 7,55 – 7,46 (м, 3H), 7,37 – 7,30 (м, 1H), 7,30 – 7,24 (м, 2H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,84 – 4,74 (м, 4H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 1,29 (с, 9H). Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

156



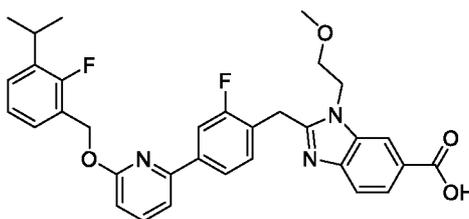
2-(4-(6-((4-хлор-3-изопропилбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 588,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,53 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,92 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,82 – 7,73 (м, 2H), 7,56 – 7,45 (м, 3H), 7,32 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,79 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,38 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 1,20 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

157



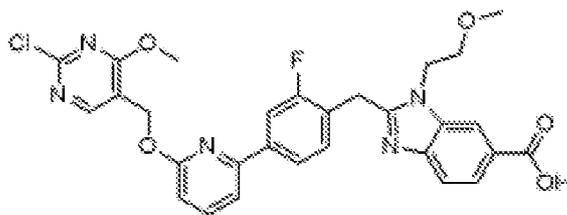
2-(2-фтор-4-(6-((3-изопропил-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  584,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,56 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96 – 7,93 (м, 1H), 7,82–7,73 (м, 2H), 7,56–7,47 (м, 2H), 7,32–7,24 (м, 2H), 7,08 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6,84 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,85–4,75 (м, 4H), 3,85–3,75 (м, 5H), 3,42–3,33 (м, 1H), 1,23 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H). Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

158



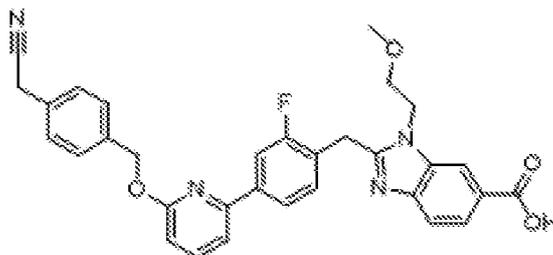
2-(2-фтор-4-(6-((2-фтор-3-изопропилбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  572,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,55 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,22 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,96 (к,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J = 6,1, 1,6$  Гц, 1H), 7,81 – 7,73 (м, 2H), 7,56 – 7,46 (м, 2H), 7,33 (тд,  $J = 7,3, 1,8$  Гц, 1H), 7,25 (тд,  $J = 7,5, 1,8$  Гц, 1H), 7,09 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,54 (д,  $J = 1,3$  Гц, 2H), 4,80 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,84 – 3,77 (м, 2H), 3,29 – 3,19 (м, 1H), 1,25 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H). Дополнительный пик (с, 3H), затемненный растворителем.

227



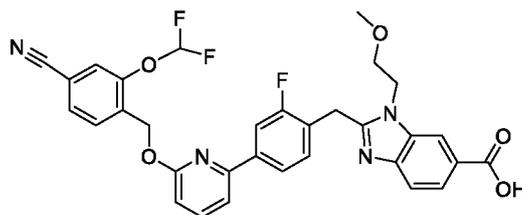
2-(4-(6-((2-хлор-4-метоксипиримидин-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  578,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,46 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,09 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,94 – 7,84 (м, 3H), 7,82 – 7,74 (м, 1H), 7,71 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,42 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,48 (д,  $J = 0,9$  Гц, 2H), 4,66 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,75 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,28 (с, 3H).

229



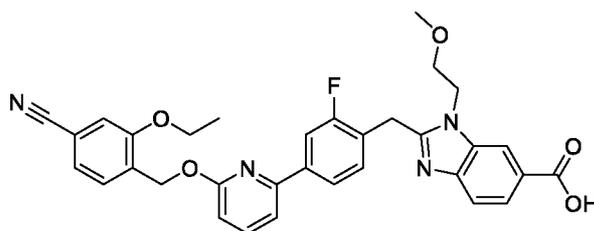
2-(4-(6-((4-цианометил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 551,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,30 – 8,17 (м, 1H), 8,01 – 7,89 (м, 2H), 7,84 – 7,71 (м, 2H), 7,60 – 7,46 (м, 4H), 7,44 – 7,30 (м, 2H), 6,88 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,82 (т,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,83 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,34 (с, 3H).

234

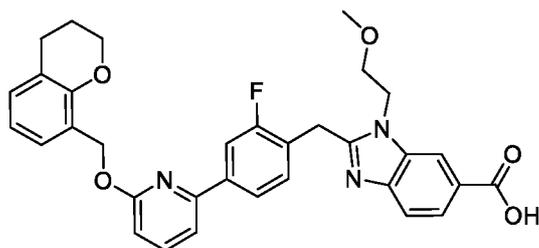


2-(4-(6-((4-циано-2-(дифторметокси)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  603,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,60 – 8,53 (м, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,96 – 7,71 (м, 5H), 7,66 – 7,55 (м, 3H), 7,51 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,14 (т,  $J = 72,9$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,81 (т,  $J = 4,8$  Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,82 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).

238

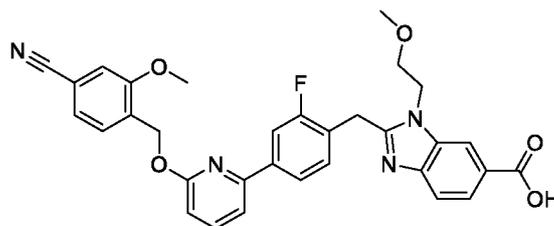


2-(4-(6-((4-циано-2-этоксibenзил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  581,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,49 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,17 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,91 – 7,82 (м, 2H), 7,79 (дд,  $J = 8,2, 7,5$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,6, 2,8$  Гц, 2H), 7,45 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,28 (дд,  $J = 7,8, 1,4$  Гц, 1H), 6,89 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,75 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,18 (к,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,78 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,44 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H).



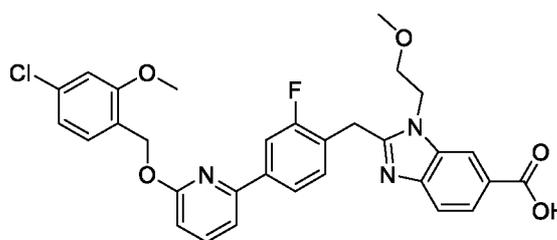
2-(4-(6-(хроман-8-илметокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 568,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,55 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96 – 7,91 (м, 1H), 7,81 – 7,72 (м, 2H), 7,56 – 7,44 (м, 2H), 7,24 – 7,17 (м, 1H), 7,00 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,79 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,30 – 4,23 (м, 2H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,34 (с, 13H), 2,83 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,06–1,98 (м, 2H).

243



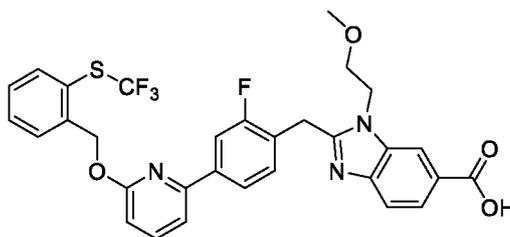
2-(4-(6-((4-циано-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  567,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,27 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,88–7,80 (м, 4H), 7,64 (дд,  $J = 8,0, 5,6$  Гц, 2H), 7,60–7,52 (м, 2H), 7,50 – 7,40 (м, 2H), 6,93 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,67 – 4,58 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,67 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).

247



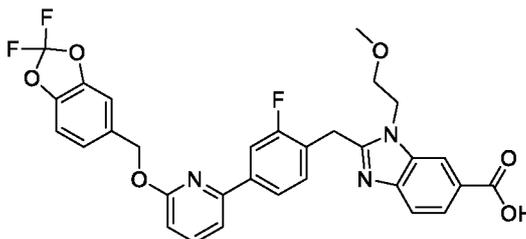
2-(4-(6-((4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  576,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,54 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,21 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,99 – 7,88 (м, 2H), 7,83 – 7,71 (м, 2H), 7,52 (дд,  $J = 18,1, 7,6$  Гц, 2H), 7,39 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,05 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 6,95 (дд,  $J = 8,1, 2,0$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,79 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,85–3,76 (м, 2H), 3,32 (с, 3H).

248



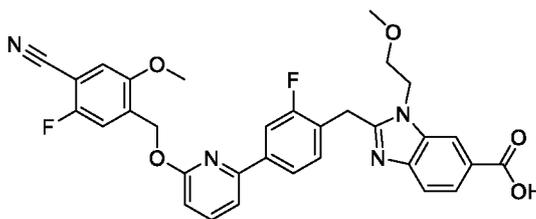
2-(2-фтор-4-(6-((2-((трифторметил)тио)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  612,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,53 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,21 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,95 – 7,86 (м, 2H), 7,85 – 7,75 (м, 3H), 7,72 (дд,  $J = 7,8, 1,5$  Гц, 1H), 7,60 (дд,  $J = 7,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 7,53 – 7,43 (м, 2H), 6,89 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,79 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,85 – 3,74 (м, 2H), 3,31 (с, 3H).

250



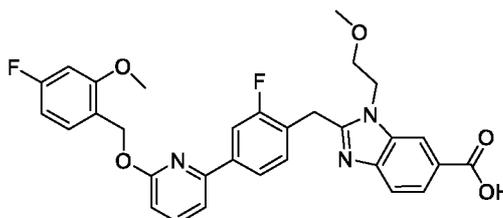
2-(4-(6-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  592,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,32 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,97–7,94 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,89 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,85 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,57 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,47 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,37 (дд,  $J = 8,3, 1,6$  Гц, 1H), 6,90 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,66 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,68 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

251

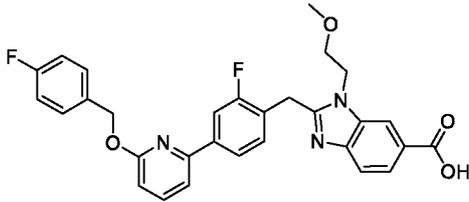
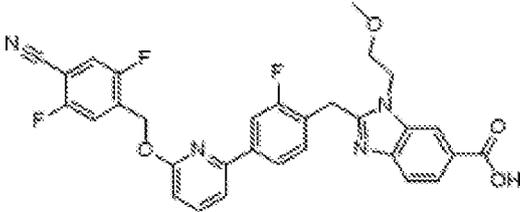


2-(4-(6-((4-циано-5-фтор-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 585,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,51 (с, 1H), 8,24 – 8,15 (м, 1H), 7,93 – 7,80 (м, 3H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,44 – 7,33 (м, 2H), 6,96 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,80 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

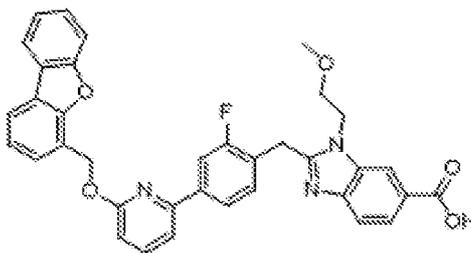
252



2-(2-фтор-4-(6-((4-фтор-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 560,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96–7,87 (м, 3H), 7,82 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,70–7,59 (м, 2H), 7,52 – 7,42 (м, 2H), 6,97 (дд, J = 11,4, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,77 (тд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,67 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (д, J = 2,0 Гц, 3H).

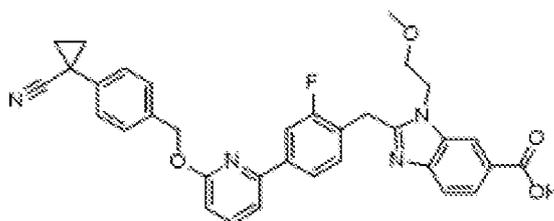
<p><b>256</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(2-фтор-4-(6-((4-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 530,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,01 – 7,91 (м, 2H), 7,78 (дт, J = 8,2, 3,5 Гц, 2H), 7,59 – 7,46 (м, 4H), 7,10 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,83 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,89–3,78 (м, 2H), 3,32 (с, 3H).</p>
<p><b>262</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2,5-дифторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 573,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,27 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 7,95 – 7,81 (м, 4H), 7,75 (дд, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,62 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,67 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

265

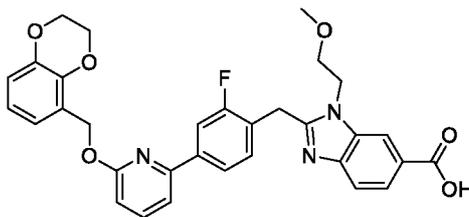


2-(4-(6-(дibenзо[b,d]фуран-4-илметокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 602,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,29–8,20 (м, 1H), 8,07–7,94 (м, 2H), 7,92–7,83 (м, 1H), 7,83–7,76 (м, 1H), 2H), 7,67–7,58 (м, 2H), 7,53 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,40–7,24 (м, 4H), 6,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 4,77 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 4,72 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 3,77 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

266

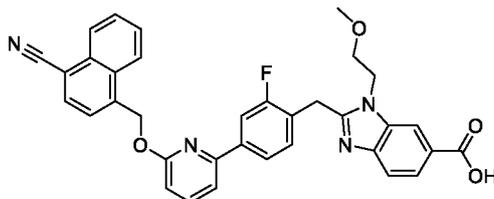


2-(4-(6-((4-(1-цианоэтил)циклопропил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 577,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,62 – 8,47 (м, 1H), 8,30 – 8,12 (м, 1H), 7,99 – 7,87 (м, 2H), 7,78 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,59 – 7,47 (м, 4H), 7,35 (дт, J = 8,5, 2,4 Гц, 2H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,82 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,72 (к, J = 4,8 Гц, 2H), 1,48 (к, J = 4,9 Гц, 2H).



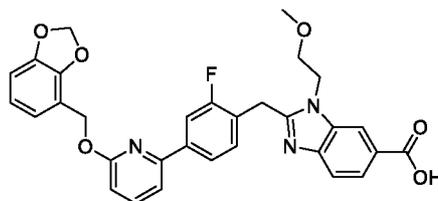
2-(4-(6-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 570,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,60 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,26 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 8,03 – 7,99 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79 (т,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,60 – 7,48 (м, 2H), 6,98 (дд,  $J = 5,4, 3,8$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,83 – 6,75 (м, 2H), 5,49 (с, 2H), 4,85 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,39 – 4,29 (м, 2H), 4,30 – 4,23 (м, 2H), 3,84 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,33 (с, 3H).

357



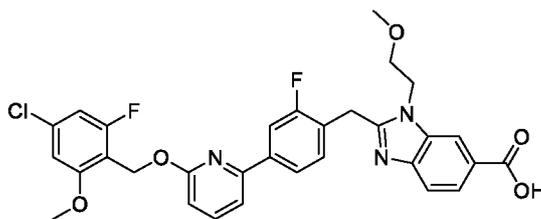
2-(4-(6-((4-цианофталин-1-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 587,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,44 – 8,34 (м, 1H), 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,24 – 8,15 (м, 2H), 7,95 – 7,76 (м, 7H), 7,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,67 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).

362



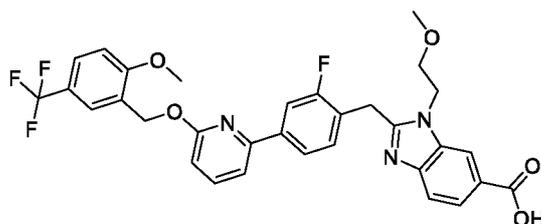
2-(4-(6-(бензо[d][1,3]диоксол-4-илметокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 556,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,57 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,08–7,93 (м, 2H), 7,84–7,74 (м, 2H), 7,59 – 7,46 (м, 2H), 6,97 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,91 – 6,73 (м, 3H), 6,01 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 4,83 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,83 (т, J = 5,4, 4,4 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).

435



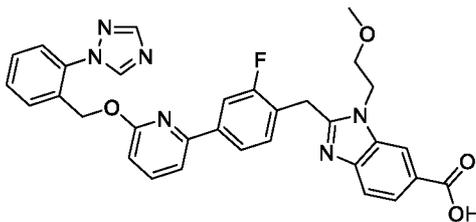
2-(4-(6-((4-хлор-2-фтор-6-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 594,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,57 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,09–7,97 (м, 2H), 7,83–7,69 (м, 2H), 7,61 – 7,49 (м, 2H), 6,99 – 6,93 (м, 1H), 6,88 (дд, J = 9,2, 1,9 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,83 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,80 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,83 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).

470



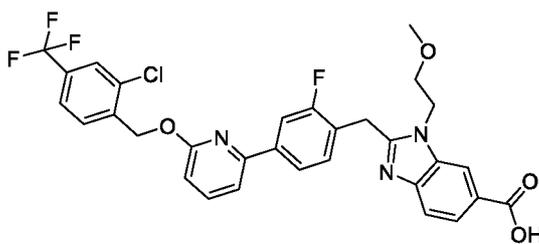
2-(2-фтор-4-(6-((2-метокси-5-(трифторметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 610,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>)  $\delta$  8,33 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,85 (д, J = 10,1 Гц, 2H), 7,76 (с, 2H), 7,73 – 7,53 (м, 2H), 7,52 – 7,35 (м, 2H), 7,23 – 7,06 (м, 1H), 6,86 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,54 (д, J = 3,4 Гц, 2H), 4,56 (д, J = 4,7 Гц, 4H), 3,94 (д, J = 2,9 Гц, 3H), 3,72 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,24 (т, J = 2,7 Гц, 3H), 2,87 (с, 1H).

473



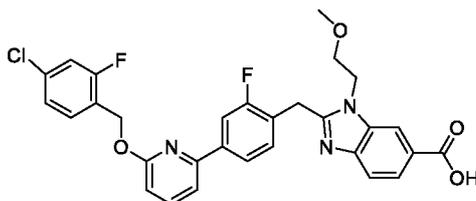
2-(4-(6-((2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  578,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,68 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,77 – 7,52 (м, 6H), 7,52 – 7,31 (м, 4H), 6,69 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,41 (д,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 4,61 (д,  $J = 11,9$  Гц, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,59 (с, 1H), 3,06 (с, 3H).

474



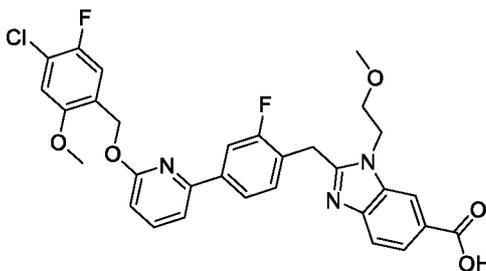
2-(4-(6-((2-хлор-4-(трифторметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  613,8;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,86 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,82 – 7,66 (м, 4H), 7,61 (д, Дж = 8,1 Гц, 1H), 7,50 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,42 (т,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,32 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,46 (с, 1H), 4,39 (д,  $J = 19,6$  Гц, 2H), 3,96 (дд,  $J = 13,7, 6,6$  Гц, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,59 (с, 1H), 3,12 (с, 3H).

478



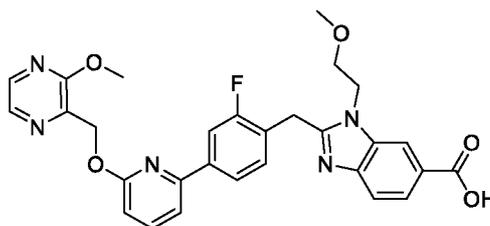
2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  564,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,56 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 8,01–7,89 (м, 2H), 7,85–7,72 (м, 2H), 7,61 – 7,46 (м, 3H), 7,23 (ддд,  $J = 12,5, 8,9, 2,1$  Гц, 2H), 6,87 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,84 – 4,79 (м, 3H), 4,78 (с, 2H), 3,86–3,74 (м, 2H), 3,33 (с, 4H).

481



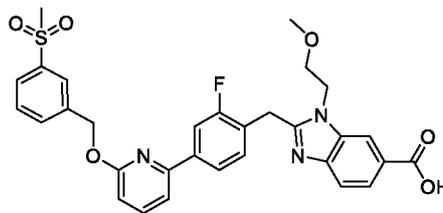
2-(4-(6-((4-хлор-5-фтор-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  594,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $d_3$ )  $\delta$  8,42 (с, 1H), 8,11 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,87 (д,  $J = 11,8$  Гц, 2H), 7,83 – 7,70 (м, 2H), 7,49 (дд,  $J = 19,8, 7,7$  Гц, 2H), 7,33 (д,  $J = 9,7$  Гц, 1H), 7,11 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,69–4,58 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,75 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,25 (с, 3H).

493

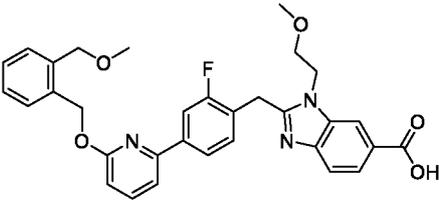
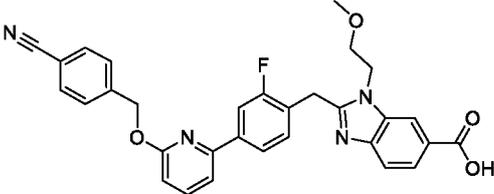


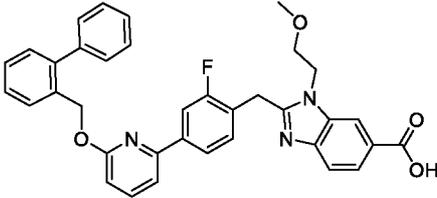
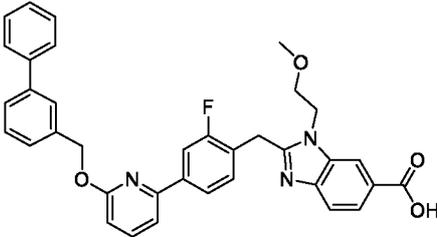
2-(2-фтор-4-(6-((3-метоксипиридин-2-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 544,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,50 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,22 – 8,09 (м, 2H), 8,06 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,89 – 7,72 (м, 4H), 7,53 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,76 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,79 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

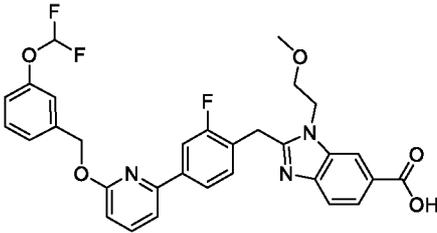
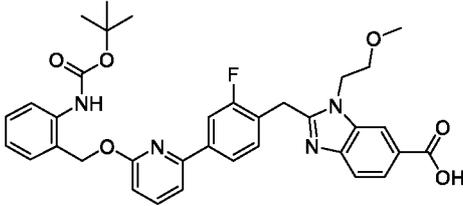
495



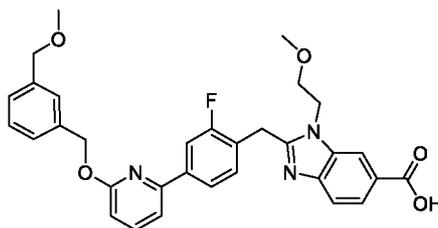
2-(2-фтор-4-(6-((3-(метилсульфонил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 590,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,56 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,97–7,75 (м, 6H), 7,65 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 – 7,47 (м, 2H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,08 (с, 3H). одна метильная группа находится под растворителем

<p>496</p>	 <p>2-(2-фтор-4-(6-((2-(метоксиметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS <math>m/z</math> 556,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,53 (д, <math>J = 1,3</math> Гц, 1H), 8,21 (дд, <math>J = 8,7, 1,5</math> Гц, 1H), 7,98–7,90 (м, 2H), 7,84–7,74 (м, 2H), 7,57 – 7,46 (м, 3H), 7,42 (дд, <math>J = 5,3, 3,7</math> Гц, 1H), 7,37 – 7,27 (м, 2H), 6,87 (д, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,79 (т, <math>J = 5,0</math> Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,81 (т, <math>J = 4,9</math> Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,32 (с, 3H).</p>
<p>499</p>	 <p>2-(4-(6-((4-цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS <math>m/z</math> 537,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,51 (д, <math>J = 1,3</math> Гц, 1H), 8,19 (дд, <math>J = 8,6, 1,5</math> Гц, 1H), 7,94 – 7,71 (м, 6H), 7,67 (д, <math>J = 8,1</math> Гц, 2H), 7,56 (д, <math>J = 7,5</math> Гц, 1H), 7,47 (т, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 6,92 (д, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,77 (т, <math>J = 5,0</math> Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,80 (т, <math>J = 4,9</math> Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).</p>

<p><b>500</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-([1,1'-бифенил]-2-илметокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 588,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,86–7,70 (м, 4H), 7,65–7,57 (м, 1H), 7,51 – 7,27 (м, 10H), 6,80 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,79 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).</p>
<p><b>504</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-([1,1'-бифенил]-3-илметокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 588,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,7, 1,4 Гц, 1H), 8,01–7,93 (м, 2H), 7,84–7,75 (м, 3H), 7,63 – 7,32 (м, 9H), 7,31 – 7,22 (м, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).</p>

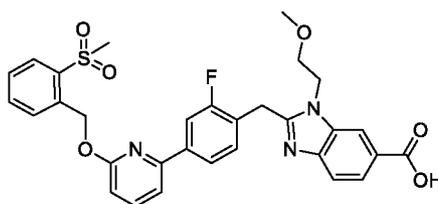
<p><b>505</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((3-(дифторметокси)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:</p> <p>ES/MS m/z 578,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,50 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,96–7,87 (м, 2H), 7,84–7,72 (м, 2H), 7,57 – 7,32 (м, 4H), 7,29 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,11 – 7,04 (м, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,81 (т, J = 74,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,75 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).</p>
<p><b>506</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:</p> <p>ES/MS 627,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,99–7,91 (м, 2H), 7,84–7,72 (м, 2H), 7,58 – 7,41 (м, 4H), 7,31 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,73 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,78 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).</p>

509



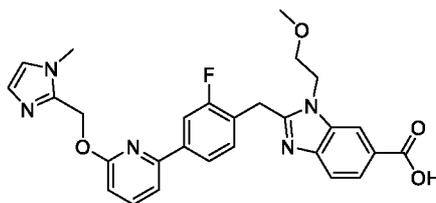
2-(2-фтор-4-(6-((3-(метоксиметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 556,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,53 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,98–7,89 (м, 2H), 7,83–7,73 (м, 2H), 7,56 – 7,40 (м, 4H), 7,36 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,78 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,33 (д, J = 14,3 Гц, 6H).

510



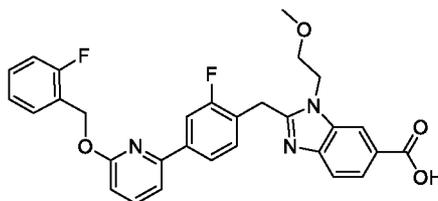
2-(2-фтор-4-(6-((2-(метилсульфонил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 590,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,56 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,14–8,06 (м, 1H), 7,96–7,67 (м, 6H), 7,66 – 7,54 (м, 2H), 7,51 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,25 (с, 3H).

512



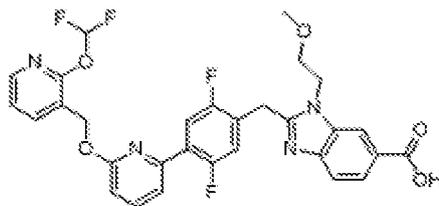
2-(2-фтор-4-(6-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 516,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,42 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,80 (м, 3H), 7,72 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,58 (м, 2H), 7,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 4,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,78 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

514



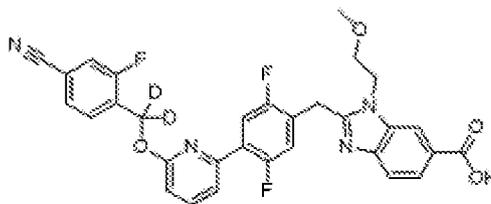
2-(2-фтор-4-(6-((2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 530,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,51 (т, J = 0,9 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,99–7,90 (м, 2H), 7,83–7,72 (м, 2H), 7,60 – 7,50 (м, 2H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,40 – 7,30 (м, 1H), 7,22 – 7,09 (м, 2H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,77 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

542



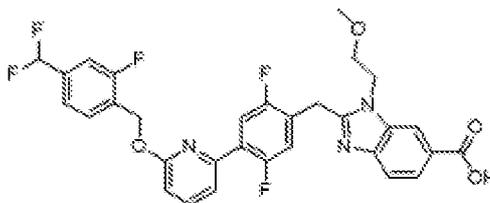
2-(4-(6-((2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  597,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,27–8,21 (м, 2H), 8,02 (дд,  $J = 7,5, 1,9$  Гц, 1H), 7,98–7,57 (м, 5H), 7,52 (дд,  $J = 7,4, 1,8$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,31 (дд,  $J = 7,5, 4,9$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,62 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,68 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

543



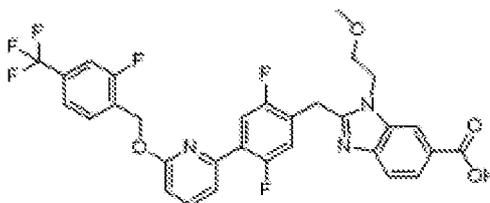
2-(4-(6-((4-циано-2-фторфенил)метокси-d2)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[д]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  575,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,28 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,95 – 7,82 (м, 3H), 7,80 – 7,69 (м, 3H), 7,64 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,52 (дд,  $J = 7,6, 1,8$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 4,64 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,69 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

544



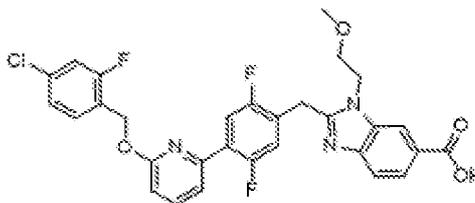
2-(4-(6-((4-(дифторметил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 598,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,22 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,92 – 7,84 (м, 1H), 7,83 – 7,76 (м, 2H), 7,72 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,54–7,43 (м, 3H), 7,38 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,26–6,82 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,59 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,68 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

557



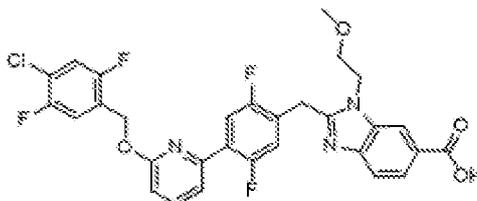
2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  616,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,23 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 1H), 7,85 – 7,71 (м, 4H), 7,66 – 7,59 (м, 2H), 7,53 (дд,  $J = 7,4, 1,7$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,61 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,69 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

563



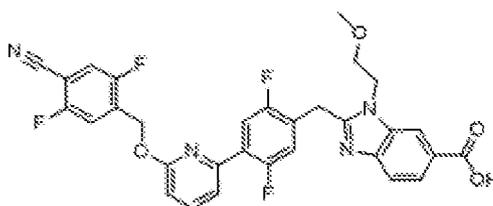
2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  582,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,56 (дд,  $J = 1,5, 0,7$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,91 (дд,  $J = 10,8, 6,3$  Гц, 1H), 7,85 – 7,76 (м, 2H), 7,63 – 7,50 (м, 2H), 7,37 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (м, 2H), 6,91 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,83 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,85 (дд,  $J = 5,4, 4,4$  Гц, 2H), 3,33 (с, 3H).

564



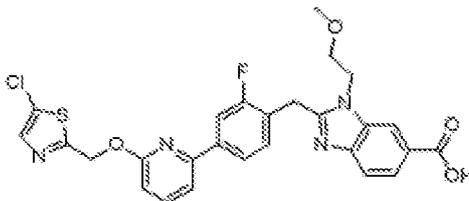
2-(4-(6-((4-хлор-2,5-дифторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 600,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,52 (дд,  $J = 1,4, 0,7$  Гц, 1H), 8,20 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J = 10,8, 6,3$  Гц, 1H), 7,83 (дд,  $J = 8,3, 7,5$  Гц, 1H), 7,77 (дд,  $J = 8,6, 0,7$  Гц, 1H), 7,62 – 7,55 (м, 1H), 7,45 (дд,  $J = 9,0, 6,6$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 8,8, 6,4$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J = 11,3, 6,1$  Гц, 1H), 6,94 (дд,  $J = 8,3, 0,6$  Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,79 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,83 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).

565



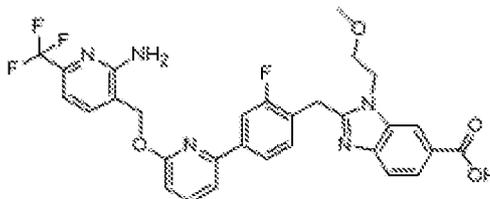
2-(4-(6-((4-хлор-2,5-дифторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  591,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,49 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,17 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,88 – 7,83 (м, 1H), 7,80 (дд,  $J = 10,7, 6,3$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,67 (дд,  $J = 8,9, 5,1$  Гц, 1H), 7,63 – 7,51 (м, 2H), 7,31 (дд,  $J = 11,3, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,76 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,82 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

592



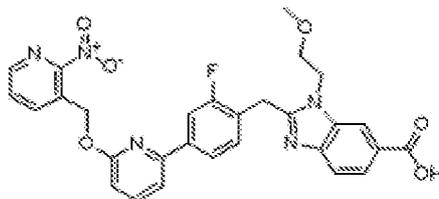
2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 553,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,75 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 7,04 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,83 (дт, J = 7,8, 3,9 Гц, 2H), 6,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,00 (т, J = 4,9 Гц, 2H).

595



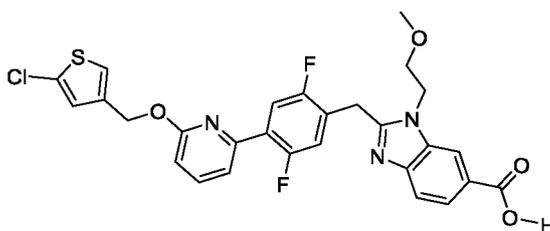
2-(4-(6-((2-амино-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 596,2; Мультиплетный отчет  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,43 (с, 1H), 8,13 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,76 – 7,63 (м, 2H), 7,39 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 20,7, 9,0 Гц, 2H), 6,86 (с, 2H), 6,74 (дд, J = 9,2, 1,2 Гц, 2H), 6,42 (дд, J = 6,9, 1,3 Гц, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,71 – 4,62 (м, 4H), 3,78 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H).

596



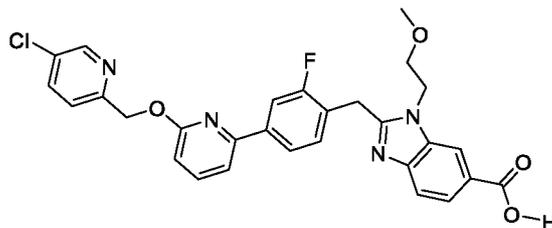
2-(2-фтор-4-(6-((2-нитропиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 558,2; Мультиплетный отчет  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,56–8,48 (м, 2H), 8,35 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,88–7,72 (м, 5H), 7,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,48 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,78 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

692



ES/MS 570,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,24 (с, 1H), 8,03 – 7,90 (м, 2H), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 – 7,44 (м, 1H), 7,15 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,64 – 4,52 (м, 3H), 4,50 (с, 2H), 3,74 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H). (Мультиплетный отчет)  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, метанол-d4)  $\delta$  -77,49, -121,24 – -124,22 (м), -124,22 – -127,56 (м).

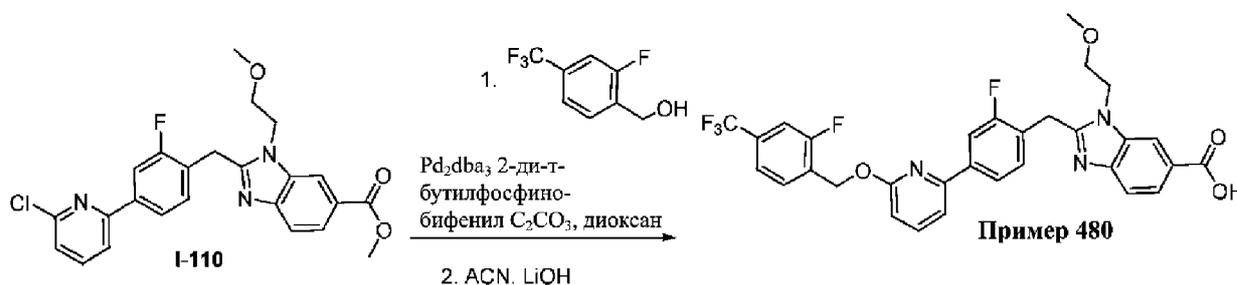
693



ES/MS 547,3; <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,89 – 7,74 (м, 5H), 7,63 (дд, J = 14,6, 8,0 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,60 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ - 74,84, -115,72 – -119,83 (м).

**Пример 480. 2-[[2-фтор-4-[6-[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 33**



**2-[[2-фтор-4-[6-[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**(пример 480):** Метил-2-[4-(6-хлор-2-пиридил)-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил)

бензимидазол -5-карбоксилат (I-110, 50,0 мг, 0,110 ммоль) добавляли к [2-фтор-4-

10 (трифторметил) фенил] метаноле (23,5 мг, 0,121 ммоль), Pd<sub>2</sub> (DBA)<sub>3</sub> (15,1 мг, 0,0165

ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфино) бифенил (JohnPhos), (9,86 мг, 0,0330 ммоль) и

карбонат цезия (71,8 мг, 0,220 ммоль) в 1,4-диоксане. Смесь нагревали до 80 °С в течение

4 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем фильтровали. Смесь

разводили ацетонитрилом (2 мл) и добавляли избыток 1 М водн. LiOH (0,5 мл). Смесь

15 нагревали до 40 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры

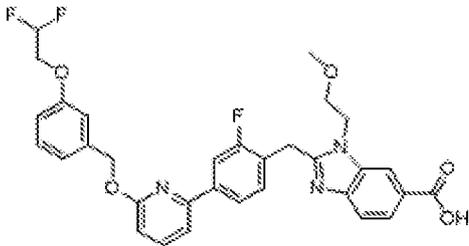
окружающей среды и гасили избытком трифторуксусной кислоты (0,1 мл). Смесь

очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением

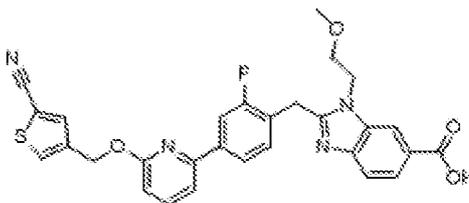
указанного в заголовке продукта: ES/MS m/z: 598,138 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,25 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,99–7,85 (м, 3H), 7,85–7,66 (м, 4H), 7,60–7,42 (м, 5H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,83 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,80 (с, 3H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H). ЯМР 19F (376 МГц, метанол-d4) δ -64,72, -77,93, -117,39 - 121,09 (м).

**Пример 139, 235, 236, 244-246, 267, 346, 363, 459, 460, 463, 479, 487, 494, 497, 507, 508, 511, 515. Соединения, полученные способом 33**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 33, включают следующие примеры.

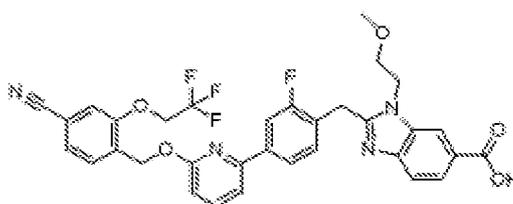
Пример	Структура/название/характеристика
139	 <p>2-(4-(6-((3-(2,2-дифторэтоксипропан-2-ил)окси)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 592,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,43 (с, 1H), 8,12 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,76 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,17–7,06 (м, 2H), 6,94–6,87 (м, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,12 (тт, J = 55,1, 3,8 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,20 (тд, J = 13,7, 3,9 Гц, 2H), 3,75 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H).</p>

235



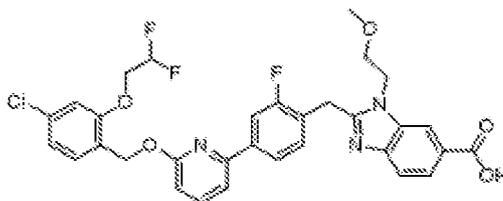
2-(4-(6-((5-цианотиофен-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  543,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,54 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,21 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,02 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,02 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), с, 1H), 7,99 (к,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,84 – 7,72 (м, 2H), 7,58 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,53 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 6,83 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,70 (д,  $J = 0,8$  Гц, 2H), 4,80 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,84 – 3,76 (м, 2H), 3,30 (с, 3H).

236



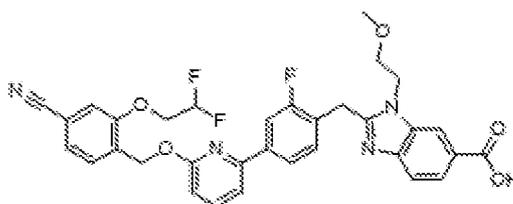
2-(4-(6-((4-циано-2-(2,2,2-трифторэтокс)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  649,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,48 (с, 1H), 8,16 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,90 – 7,83 (м, 2H), 7,80 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,47 – 7,39 (м, 2H), 6,90 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,79 – 4,65 (м, 6H), 3,77 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,28 (с, 3H).

244



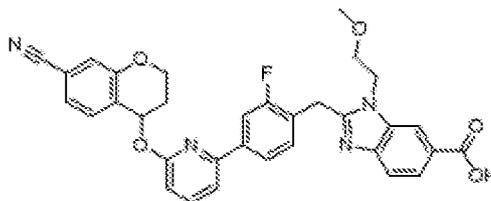
2-(4-(6-((4-хлор-2-(2,2-дифторэтоксид)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 626,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,49 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,98–7,86 (м, 2H), 7,81–7,70 (м, 2H), 7,52 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,16 (тт, J = 54,9, 3,8 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,75 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,33 (тд, J = 13,7, 3,8 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

245



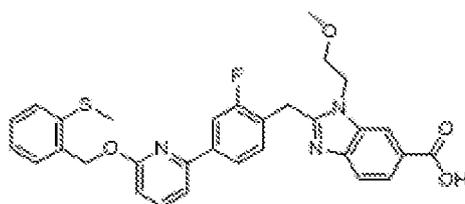
2-(4-(6-((4-циано-2-(2,2-дифторэтоксид)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 617,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,50 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,83 (м, 2H), 7,80 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,48 – 7,43 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,22 (тт, J = 54,8, 3,7 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,76 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,41 (тд, J = 13,7, 3,7 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

246



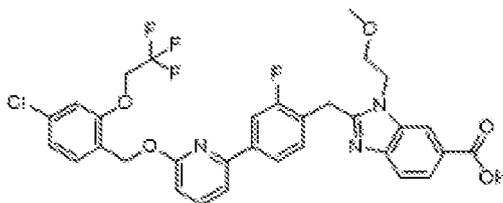
2-(4-(6-((7-цианохроман-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  593,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,51 (с, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 8,07 – 7,95 (м, 2H), 7,81 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,76 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,57 – 7,48 (м, 2H), 7,22 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,18 (дд,  $J = 7,8, 1,6$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,53 (т,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 4,77 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,46–4,35 (м, 2H), 3,80 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,46–2,29 (м, 2H).

249



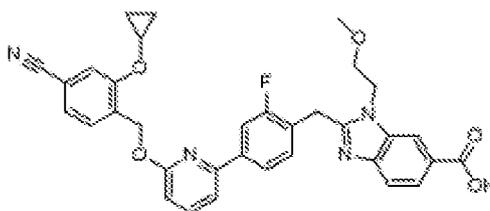
2-(2-фтор-4-(6-((2-(метилтио)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  558,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,52 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,20 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,93 (к,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,81–7,72 (м, 2H), 7,55–7,43 (м, 3H), 7,37 (дд,  $J = 7,9, 1,2$  Гц, 1H), 7,30 (тд,  $J = 7,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,16 (тд,  $J = 7,5, 1,3$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,78 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,80 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,50 (с, 3H).

267



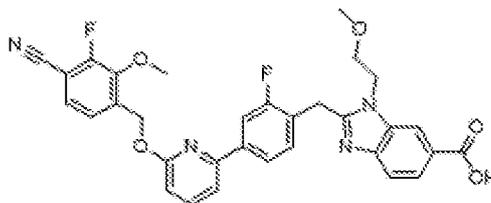
2-(4-(6-((4-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  644,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,51 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,18 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,97–7,87 (м, 2H), 7,79–7,71 (м, 2H), 7,53 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,50–7,42 (м, 2H), 7,16 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,06 (дд,  $J = 8,2, 1,9$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,76 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,64 (к,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 3,79 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

346



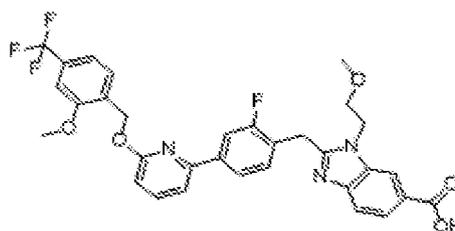
2-(4-(6-((4-циано-2-циклопропоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  593,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,23 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,92 – 7,78 (м, 4H), 7,76 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,50 – 7,38 (м, 2H), 6,92 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,59 (т,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,12–4,01 (м, 1H), 3,66 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 0,85 (дт,  $J = 7,6, 5,7$  Гц, 2H), 0,73 – 0,64 (м, 2H).

363



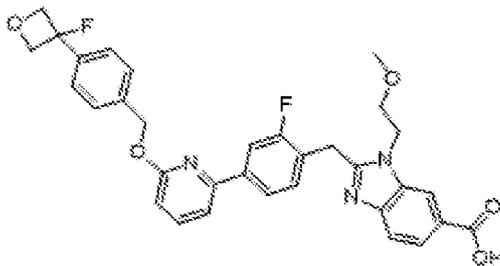
2-(4-(6-((4-циано-3-фтор-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  585,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,57 – 8,40 (м, 1H), 8,20 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,95 – 7,86 (м, 2H), 7,82 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,77 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,57 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,49 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,46 – 7,37 (м, 2H), 6,92 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,78 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,08 (д,  $J = 2,3$  Гц, 3H), 3,81 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

459



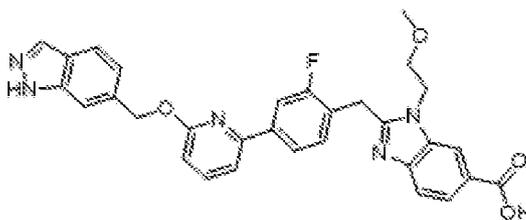
2-(2-фтор-4-(6-((2-метокси-4-(трифторметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  610,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,58 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,93 (т,  $J = 10,6$  Гц, 2H), 7,80 (к,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,57 (дт,  $J = 19,0, 9,5$  Гц, 3H), 7,25 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 6,91 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).

460



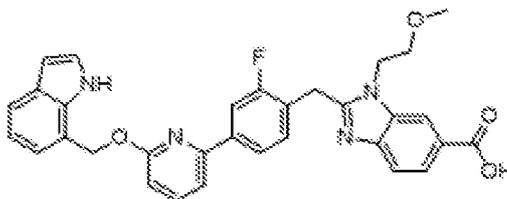
2-(2-фтор-4-(6-((4-(3-фтороксетан-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  586,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,58 (с, 1H), 8,25 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,95 (т,  $J = 11,5$  Гц, 2H), 7,80 (т,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 7,59 (с, 4H), 7,57 – 7,47 (м, 2H), 6,88 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,55 (д,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 5,04 (дд,  $J = 21,3, 7,9$  Гц, 2H), 4,94 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,82 (т,  $J = 4,6$  Гц, 2H).

463



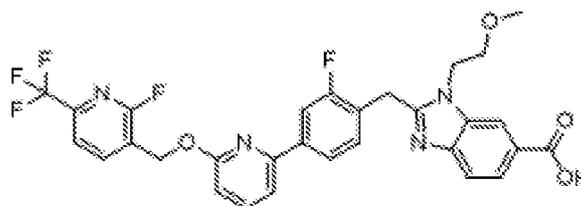
2-(4-(6-((1H-индазол-6-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  552,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,25 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,99–7,85 (м, 3H), 7,85–7,66 (м, 4H), 7,60–7,42 (м, 5H), 6,91 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,83 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 4,80 (с, 3H), 3,82 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H).

479



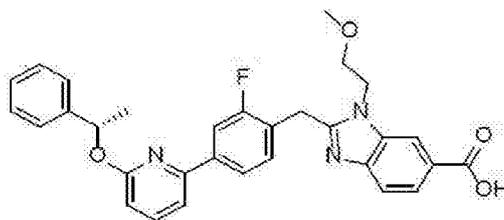
2-(4-(6-((1H-индол-7-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  551,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,56 (с, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 8,10 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 8,06 – 7,90 (м, 3H), 7,78 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,70 – 7,44 (м, 4H), 7,32 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6,76 (д,  $J = 3,4$  Гц, 1H), 4,94 – 4,91 (м, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,81 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H).

487



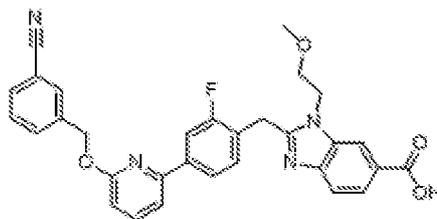
2-(2-фтор-4-(6-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  599,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,54 (с, 1H), 8,29 (т,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,22 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,91 (т,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,80 (дт,  $J = 30,8, 7,8$  Гц, 3H), 7,59 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,51 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,83–4,78 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,81 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H).

494

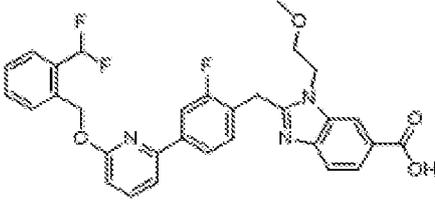
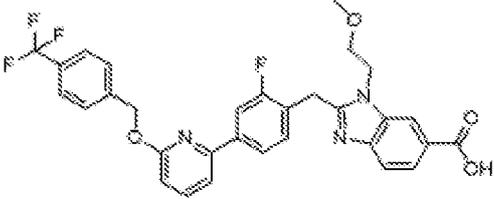


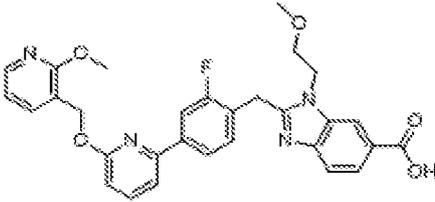
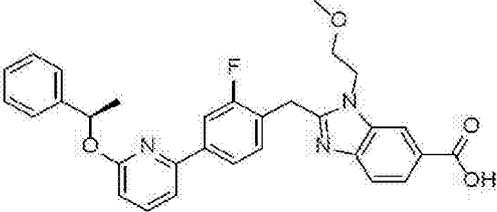
(S)-2-(2-фтор-4-(6-(1-фенилэтоксипиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 526,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,52 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,85–7,70 (м, 4H), 7,50–7,41 (м, 4H), 7,37 – 7,28 (м, 2H), 7,27 – 7,17 (м, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,23 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,77 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 1,67 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

497



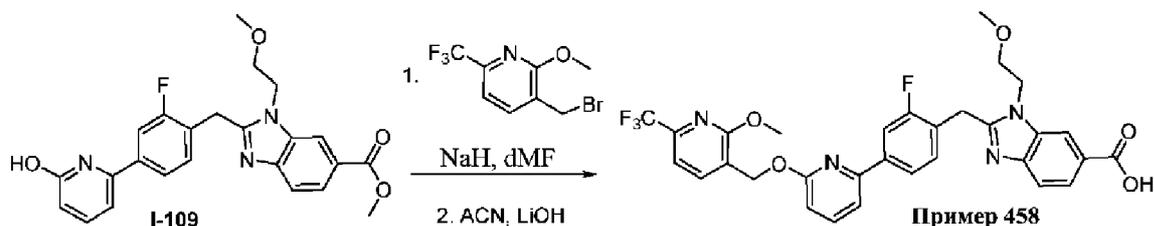
2-(4-(6-((3-цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 537,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,53 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,74 (м, 6H), 7,67 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,61 – 7,46 (м, 3H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,79 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

<p><b>507</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((2-(дифторметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 562,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,55 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98–7,88 (м, 2H), 7,85–7,74 (м, 2H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,59 – 7,41 (м, 4H), 7,11 (т, J = 55,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,82 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).</p>
<p><b>508</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(2-фтор-4-(6-((4-(трифторметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 580,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (т, J = 0,9 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,97–7,86 (м, 2H), 7,86–7,74 (м, 2H), 7,68 (с, 4H), 7,60 – 7,46 (м, 2H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).</p>

511	 <p>2-(2-фтор-4-(6-((2-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 543,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 5,1, 1,8 Гц, 1H), 7,97–7,88 (м, 2H), 7,79 (к, J = 8,1 Гц, 3H), 7,59 – 7,46 (м, 2H), 7,00 – 6,86 (м, 2H), 5,51 (с, 2H), 4,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).</p>
515	 <p>(R)-2-(2-фтор-4-(6-(1-фенилэтокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 526,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,87–7,69 (м, 4H), 7,50–7,41 (м, 4H), 7,32 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,27–7,18 (м, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,23 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,76 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 1,67 (д, J = 6,6 Гц, 3H).</p>

**Пример 458. 2-[[2-фтор-4-[6-[[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 34**



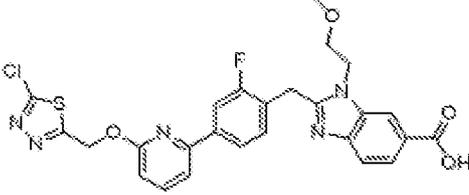
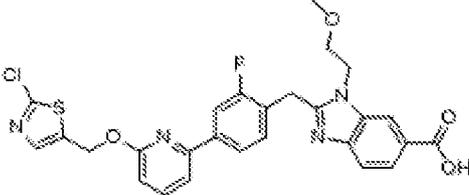
**2-[[2-фтор-4-[6-[[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**(пример 458):** Метил-2-[[2-фтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (50,0 мг, 0,115 ммоль) добавляли к 3-

- 5 (хлорметил)-2-метокси-6-(трифторметил)пиридин (28,5 мг, 0,126 ммоль) и гидрид натрия (50,0%, 22,0 мг, 0,459 ммоль) в DMF (1 мл). Смесь нагревали до 80 °С в течение 4 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 1 М водн. LiOH (0,5 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили избытком трифторуксусной кислоты (0,1 мл).
- 10 Смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке продукта: ES/MS m/z: 611,162 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,34 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,88 – 7,62 (м, 3H), 7,51 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,36 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,57 (с, 5H), 4,03 (с, 3H), 3,72 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,23 (с, 2H). ЯМР 19F (377
- 15 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ -69,24, -77,15, -117,89 (дд, J = 11,7, 7,8 Гц).

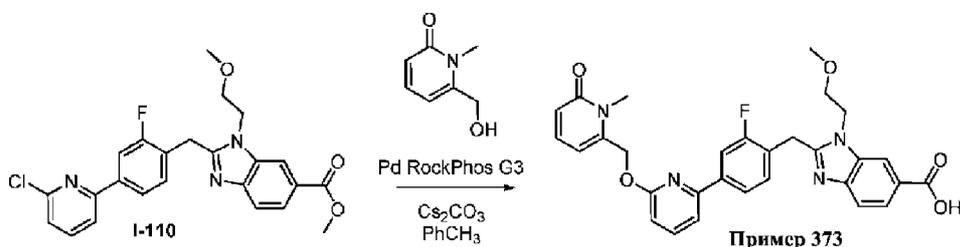
**Пример 590 и 593. Соединения, полученные способом 34**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 34, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
590	 <p>2-(4-(6-((5-хлор-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 577,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,61 – 8,49 (м, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 9,8 Гц, 3H), 7,84 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H).</p>
593	 <p>2-(4-(6-((2-хлортиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 553,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,67 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 9,7 Гц, 2H), 7,08–6,83 (м, 2H), 6,79 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,69 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,97 (т, J = 5,1 Гц, 2H).</p>

**Пример 373. 2-(2-фтор-4-(6-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 35**



**2-(2-фтор-4-(6-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-**

**ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 373):**

Метил-2-(4-(6-хлор-2-пиридил)-2-фторфенил)метил-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (I-110, 50,0 мг, 0,110 ммоль), 6-

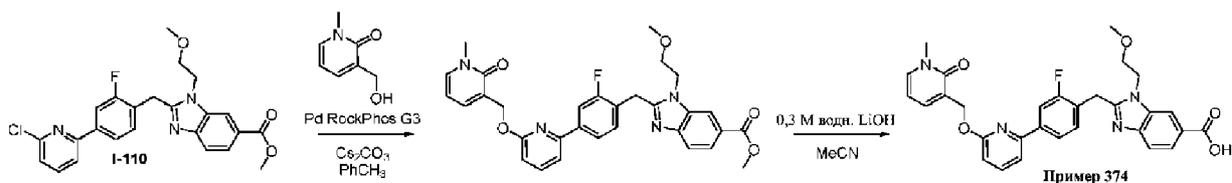
10 (гидроксиметил)-1-метилпиридин-2-он (23,0 мг, 0,165 ммоль), *pd* RockPhos G3 (13,9 мг, 0,017 ммоль) и карбонат цезия (108 мг, 0,330 ммоль) поглощали толуолом (1,5 мл) и смесь барботировали аргоном в течение 10 минут. Затем смесь нагревали до 110 °С в течение ночи. После этого смесь фильтровали через целит, концентрировали *под* вакуумом и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением продукта

15 (пример 373) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 543,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (с, 1H), 8,02 – 7,77 (м, 4H), 7,65 (дд, J = 16,9, 8,0 Гц, 2H), 7,52 – 7,35 (м, 2H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,41–6,21 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 4,60 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,67 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

**Пример 374. 2-(2-фтор-4-(6-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-**

20 **ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 36**



**Метил-2-(2-фтор-4-(6-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)**

метокси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

карбоксилат Метил-2-(4-(6-хлор-2-пиридил)-2-фторфенил)метил-3-(2-метоксиэтил)

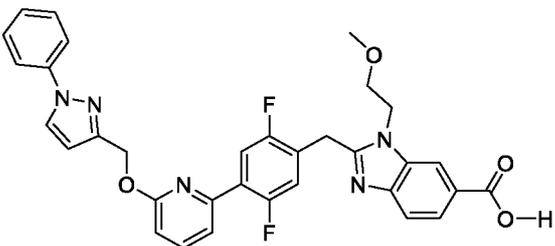
бензимидазол-5-карбоксилат (I-110, 100 мг, 0,220 ммоль), 3-(гидроксиметил)-1-метилпиридин-2-он (66,6 мг, 0,479 ммоль), *pd* RockPhos G3 (27,7 мг, 0,033 ммоль) и карбонат цезия (215 мг, 0,661 ммоль) растворяли в толуоле (1,5 мл). Аргон барботировали через смесь в течение 3 минут и смесь нагревали до 110 °С в течение 16 ч. После этого смесь фильтровали через целит (промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), концентрированный *под вакуумом* и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной хроматографии (элюент: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением продукта. ES/MS: 557,2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(2-фтор-4-(6-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-**

**карбоновая кислота (пример 374):** Метил-2-(2-фтор-4-(6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил) метокси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (123 мг, 0,221 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2,0 мл) и добавляли гидроксид лития (0,3 M, 2,21 мл, 0,663 ммоль). Смесь нагревали до 50 °С в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: градиент MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения примера 374 в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 543,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95–7,75 (м, 4H), 7,70 (дд, J = 6,8, 2,1 Гц, 1H), 7,67–7,49 (м, 3H), 7,42 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,24 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,56 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,21 (с, 3H).

### Пример 694. Соединения, полученные способом 36

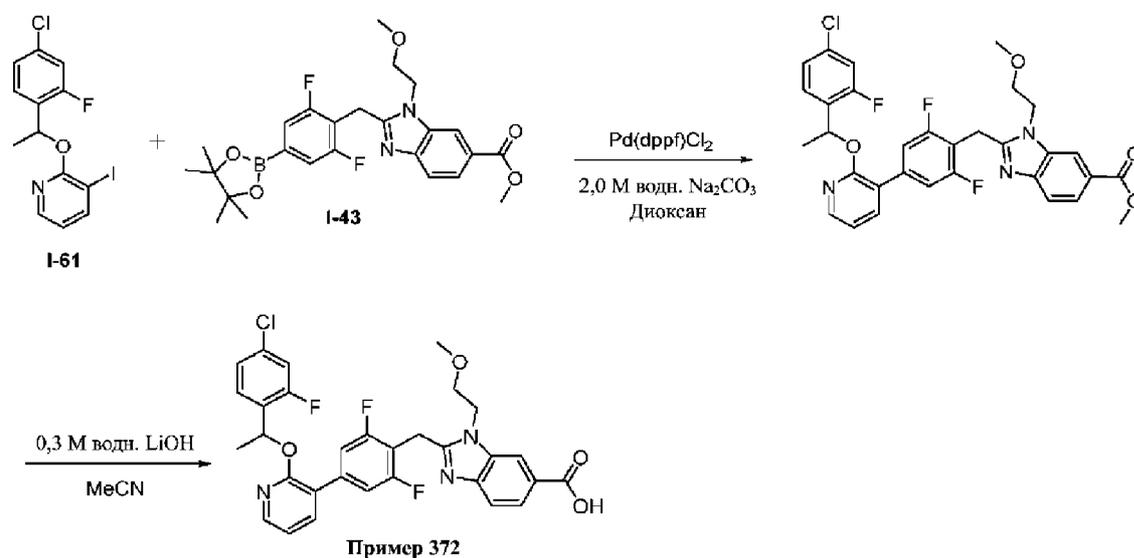
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 36, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
694	

ES/MS (M+H<sup>+</sup>) 596,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,78 (м, 4H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 7,42 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,33–7,25 (м, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,65 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -75,03, -120,82--121,85 (м), -121,97--123,11 (м).

**Пример 372. 2-(4-(2-(1-(4-хлор-2-фторфенил) этокси) пиридин -3-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 37**



5 **Метил-2-(4-(2-(1-(4-хлор-2-фторфенил) этокси) пиридин -3-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат 2-(1-(4-хлор-2-фторфенил) этокси)-3-йодпиридин (I-61, 65,0 мг, 0,134 ммоль), метил-2-(2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-43, 50,5 мг, 0,134 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,0149г, 0,020 ммоль) поглощали в 1,4-диоксане (1,0 мл) и добавляли водный карбонат натрия (2,0 М, 0,20 мл, 0,401 ммоль). Смесь барботировали аргоном в течение 5 минут, затем смесь герметизировали и нагревали до 90 °С. Через 1 час реакция завершилась, что определяли методом ЖХ/МС, и смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (элюент: градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта. ES/MS: 610,2 (M+H<sup>+</sup>).**

10

15

**2-(4-(2-(1-(4-Хлор-2-фторфенил) этокси) пиридин -3-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

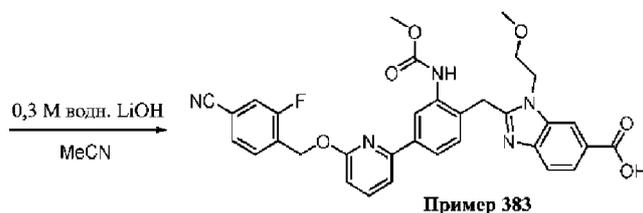
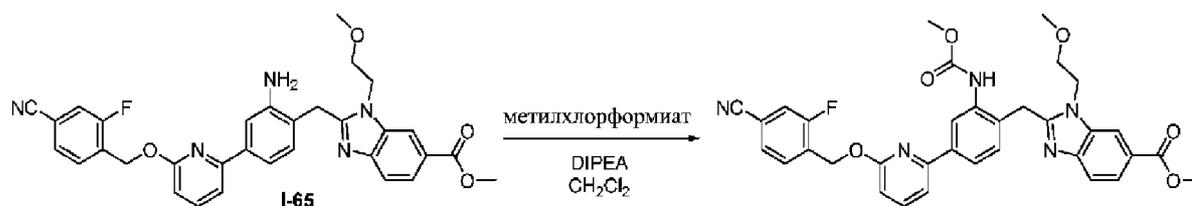
**(пример 372):** Метил-2-(4-(2-(1-(4-хлор-2-фторфенил) этокси) пиридин -3-ил)-2,6-

дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (74,6 мг, 0,122

5 ммоль) поглощали в ацетонитриле (1,2 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 М, 1,22 мл, 0,367 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 100 °С в течение 2 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Материал  
10 очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: Градиент MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением (примера 372) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 596,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 5,0, 1,9 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53–7,37 (м, 4H), 7,25 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 7,4, 4,9 Гц, 1H), 6,42 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 4,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,73 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,62 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

**Пример 383. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-(метоксикарбонил) амино) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 38**



20

**метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-(метоксикарбонил) амино) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-**

**карбоксилат:** Раствор метил-2-(2-амино-4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-

ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (I-65, 36,1 мг, 0,064

25 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли N, N-

диизопропилэтиламин (0,056 мл, 0,319 ммоль), затем метилхлорформиат (0,010 мл, 0,128

ммоль). После этого добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 минут, при этом реакция была завершена с помощью анализа ЖХ/МС. Смесь разводили водой (5 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 мл).

Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали *под вакуумом*.

- 5 Остаток использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. ES/MS: 624,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-**

**(метоксикарбонил) amino) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-**

**карбоновая кислота (пример 383):** Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси)

- 10 пиридин-2-ил)-2-(метоксикарбонил) amino) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

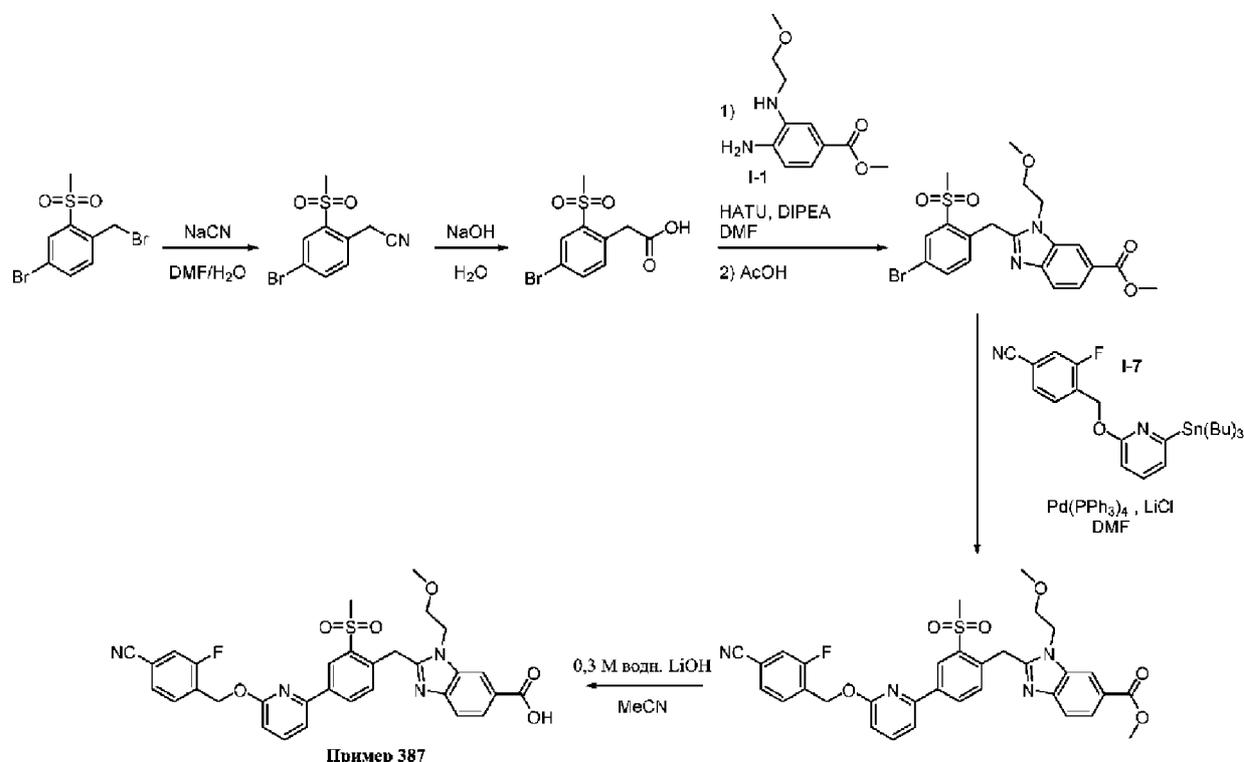
бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (39,8 мг, 0,064 ммоль) поглощали в ацетонитриле (1,0 мл) и добавляли гидроксид лития (0,3 М, 0,64 мл, 0,191 ммоль). Смесь нагревали до 50 °С в течение 20 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 x 5 мл) и объединенные

- 15 органические экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали *под вакуумом*. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: Градиент  $\text{MeCN}$ /вода с 0,1% TFA) с

получением (примера 383) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 610,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,52 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,94 – 7,82 (м, 3H), 7,78 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,71 (дд,  $J = 8,0, 1,6$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,63 (т,  $J = 5,1$  Гц), 1H), 3,20 (с, 3H).

**Пример 387. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-(метилсульфонил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 39**



5                   **2-(4-бром-2-(метилсульфонил) фенил) ацетонитрил:** 4-бром-1-(бромметил)-2-метилсульфонилбензол (500 мг, 1,52 ммоль) растворяли в DMF (4,5 мл) и добавляли воду (0,575 мл) и цианид натрия (114 мг, 2,29 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После этого реакционную смесь гасили водой 1:1: насыщенный водный бикарбонат натрия (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> концентрированный *под вакуумом* и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной хроматографии (элюент: 10 –60% EtOAc/гексаны) с получением продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,26 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J* = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,20 (с, 3H).

15                   **2-(4-бром-2-(метилсульфонил) фенил) уксусная кислота:** 2-(4-бром-2-метилсульфонилфенил) ацетонитрил (168 мг, 0,611 ммоль) растворяли в водном гидроксиде натрия (2,0 М, 3,1 мл, 6,11 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH ~ 2 с 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты. Полученный осадок собирали посредством вакуумной фильтрации, промывали водой (3 x 20 10 мл) и сушили при пониженном давлении с получением продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,55 (с, 1H), 8,05 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,91 (дд, *J* = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,32 (с, 3H).

**Метил-2-(4-бром-2-(метилсульфонил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** 2-(4-бром-2-(метилсульфонил) фенил) уксусную

5 кислоту (139 мг, 0,474 ммоль), метил -4-амино-3-(2-метоксиэтиламино) бензоат (I-1, 128 мг, 0,569 ммоль) и HATU (216 мг, 0,569 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (0,413 мл, 2,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разводили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 7 мл). Объединенные органические  
10 слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (1,5 мл) и смесь нагревали до 100 °C в течение 1 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали *под вакуумом* и материал очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) для получения продукта. ES/MS: 481,0 (M+H<sup>+</sup>).

15 **Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-**

**(метилсульфонил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат**

Метил-2-(4-бром-2-(метилсульфонил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-  
карбоксилат (50,0 мг, 0,104 ммоль), 3-фтор-4-((6-(трибутилстанил) пиридин-2-ил) окси)  
метил бензонитрил (I-7, 53,7 мг, 0,104 ммоль), хлорид лития (13,2 мг, 0,312 ммоль) и Pd  
20 (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24,0 мг, 0,021 ммоль) растворяли в N, N-диметилформамиде (0,5 мл) и смесь барботировали аргоном в течение 5 минут. Смесь нагревали до 100 °C в течение 20 часов. После этого смесь загружали непосредственно на SiO<sub>2</sub> для очистки с помощью нормально-фазовой колоночной хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны), которые получили желаемый продукт. ES/MS: 629,2 (M+H<sup>+</sup>).

25 **2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-**

**(метилсульфонил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая**

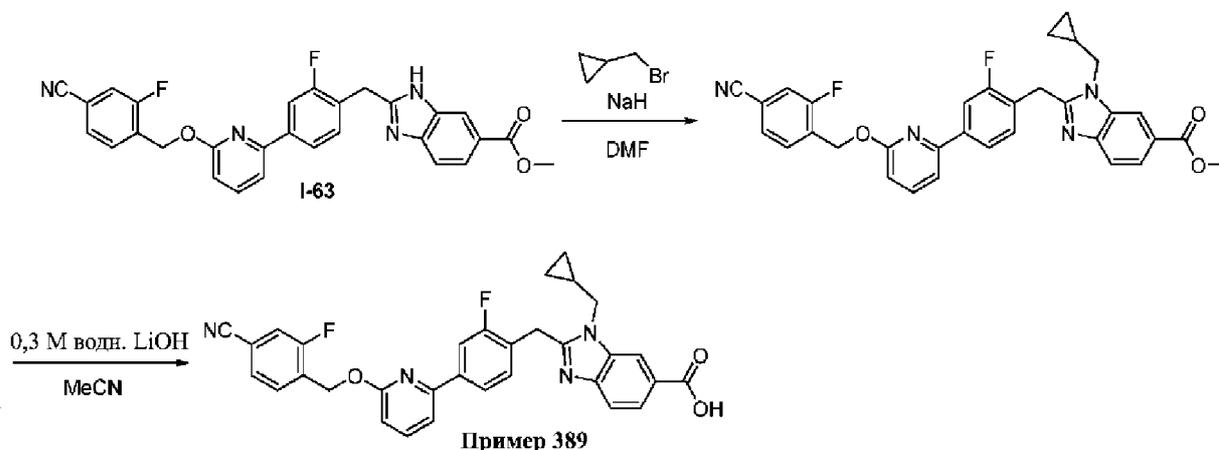
**кислота (пример 387):** Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-

(метилсульфонил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (18,5  
мг, 0,029 ммоль) поглощали в ацетонитриле (0,6 мл) и добавляли водный гидроксид лития  
30 (0,3 M, 0,490 мл, 0,147 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 100 °C в течение 5 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: Градиент MeCN/вода с

0,1% TFA) с получением (примера 387) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 615,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,92 (дд, J = 9,2, 5,8 Гц, 2H), 7,86 – 7,76 (м, 2H), 7,72 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,56 (дд, J = 8,3, 5,2 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H)), 5,63 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,23 (с, 3H).

**Пример 389. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(циклопропилметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 40**



10 **Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(циклопропилметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-63, 40,0 мг, 0,078 ммоль) поглощали в N, N-диметилформамиде (0,8 мл) и гидрид натрия (60,0% по массе, 3,6 мг, 0,094 ммоль). Затем добавляли (бромметил) циклопропан (12,7 мг, 0,94 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого смесь разводили водой (5 мл) и EtOAc (5 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенный органический и экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> концентрированный *под вакуумом* и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной хроматографии (элюент: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> градиент) с получением продукта в виде смеси 2:1 с N<sup>3</sup>-алкилированным изомером. ES/MS: 565,2 (M+H<sup>+</sup>)

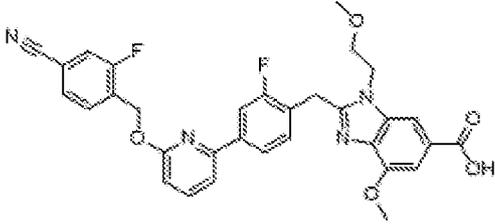
**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(циклопропилметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 389):** метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(циклопропилметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (12,2 мг, 0,022 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,75 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 М, 0,36

мл, 0,108 ммоль). Смесь нагревали до 50 °С в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разводили 5% водной лимонной кислотой до рН ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ

5 (элюент: Градиент MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением (примера 389) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 551,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,13 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,81 (м, 6H), 7,81 – 7,72 (м, 3H), 7,72 – 7,63 (м, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 3H), 4,46 (с, 3H), 4,27 (д J = 7,0 Гц, 2H), 1,25 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 0,65 – 0,33 (м, 5H).

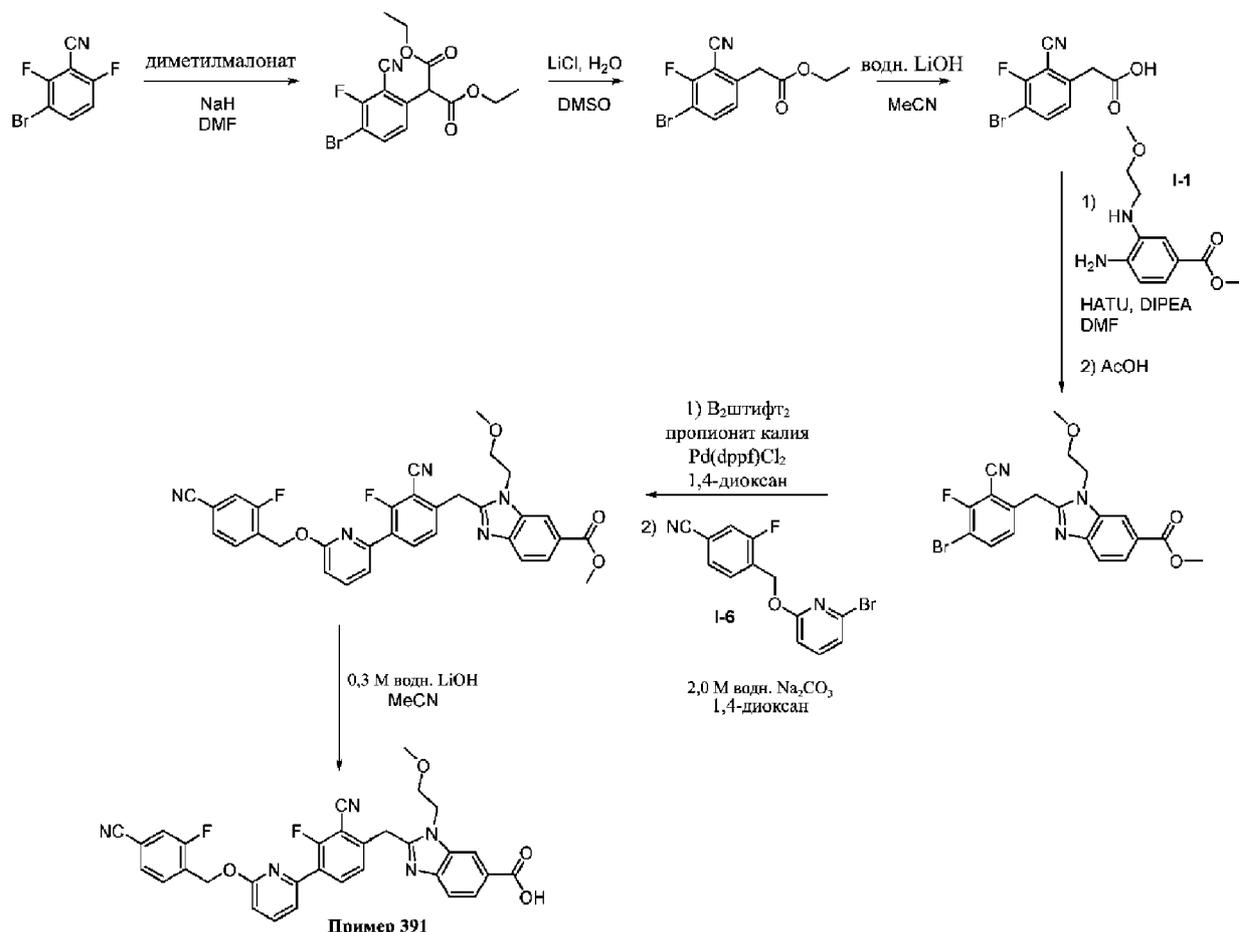
10 **Пример 345. Соединение, полученное способом 40**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 40, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
345	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-4-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  ES/MS m/z 585,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97–7,82 (м, 4H), 7,80–7,70 (м, 3H), 7,67 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,46–7,34 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,61 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,68 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H).</p>

**Пример 391. 2-(2-циано-4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 41**



**Диэтил -2-(4-бром-2-циано-3-фторфенил) малонат** Суспензию гидрида

натрия (250 мг, 10,9 ммоль) в диоксане (5 мл) охлаждали до 0 °С. К этому добавляли раствор 3-бром-2,6-дифторбензонитрила (989 мг, 4,54 ммоль) и диэтилпропандиоата (836 мг, 5,22 ммоль) в диоксане (5 мл) по каплям. После добавления смесь нагревали до

10 комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь разводили EtOAc (25 мл) и водой (25 мл) и собирали органическую фазу. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью нормально-фазовой

15 колоночной хроматографии (элюент: градиент EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MS: 358,0 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,84 (дд, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 9,0, 7,7 Гц, 1H), 5,44 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 4,34 (кд, J = 7,1, 1,2 Гц, 4H), 1,35 (т, J = 7,1 Гц, 6H).

**Этил 2-(4-бром-2-циано-3-фторфенил) ацетат:** Диэтил-2-(4-бром-2-циано-3-фторфенил) малонат (211 мг, 0,589 ммоль) растворяли в DMSO (2,8 мл) и добавляли хлорид лития (25,0 мг, 0,589 ммоль) и воду (0,014 мл, 0,766 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С в течение 5 часов. После этого смесь разводили EtOAc (10 мл) и водой (10 мл) и собирали органическую фазу. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной хроматографии (элюент: градиент EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,81 (дд, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 9,0, 8,0 Гц, 1H), 4,25 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 1,31 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

**2-(4-бром-2-циано-3-фторфенил) уксусная кислота:** Этил 2-(4-бром-2-циано-3-фторфенил) ацетат (371 мг, 1,30 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5,2 мл) и добавляли водный гидроксид лития (1,0 М, 2,59 ммоль, 2,6 мл). Смесь перемешивали при 22 °С в течение 1 часов. После этого смесь концентрировали *под вакуумом* для удаления органических веществ и полученный водный раствор подкисляли до pH ~3. Осадок собирали посредством вакуумной фильтрации, промывали водой (3 x 2 мл) и сушили под высоким давлением с получением продукта. ES/MS: 258,0 (M+H<sup>+</sup>)

**Метил-2-(4-бром-2-циано-3-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат 2-(4-бром-2-циано-3-фторфенил) уксусная кислота** (323 мг, 1,25 ммоль), метил -4-амино-3-(2-метоксиэтиламино) бензоат (**I-1**, 336 мг, 1,50 ммоль) и NATU (570 мг, 1,50 ммоль) растворяли в N, N-диметилформамиде (5,0 мл) и N, N-диизопропилэтиламине (1,1 мл, 6,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разводили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и смесь нагревали до 60 °С в течение 3 часов, затем до 100 °С в течение 1 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали *под вакуумом* и материал очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) для получения продукта. ES/MS: 446,0 (M+H<sup>+</sup>)

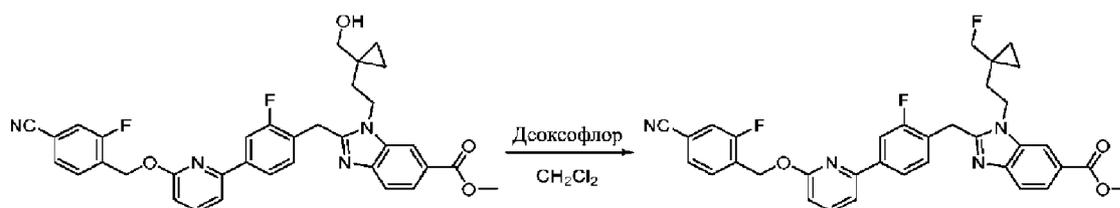
**Метил-2-(2-циано-4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Метил-2-(4-бром-2-циано-3-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (50,0 мг, 0,112 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8,3 мг, 0,011 ммоль), пропионат калия (37,7г, 0,336 ммоль) и бис(пинаколато) дибор (56,9 мг, 0,224 моль) растворяли в 1,4-диоксане (0,75 мл) и смесь

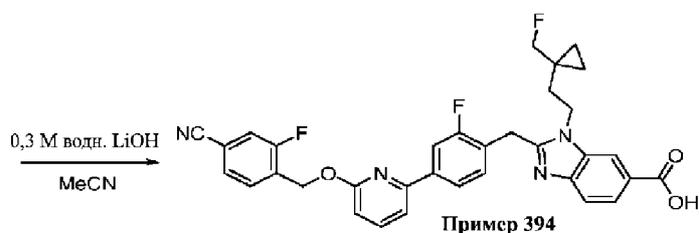
барботировали аргоном в течение 5 минут. Смесь нагревали до 90 °С в течение 2 часов. По прошествии этого времени наблюдалось полное превращение в промежуточный боронатный эфир. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли водный карбонат натрия (2,0 М, 0,112 мл, 0,224 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут, затем 4-(6-бром-2-пиридил) оксиметил)-3-фторбензонитрил (I-6,0,0344г, 0,000112 моль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> Добавляли (12,5 мг, 0,016 ммоль) и смесь нагревали до 90 °С в течение 1 ч. Затем смесь загружали непосредственно на SiO<sub>2</sub> для очистки с нормально-фазовой колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/градиент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), что обеспечило желаемый продукт. ES/MS: 594,2 (M+H<sup>+</sup>).

10 **2-(2-циано-4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 391):** Метил-2-(2-циано-4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (21,5 мг, 0,036 ммоль) растворяли в NN-диметилформамиде (0,5 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 М, 0,36 мл, 0,109 ммоль). Смесь нагревали до 130 °С в микроволновом реакторе в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: Градиент MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением (примера 391) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 580,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,73 (м, 2H), 7,73 – 7,60 (м, 3H), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,59 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,08 (с, 3H).

25 **Пример 394. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-(1-(фторметил) циклопропил) этил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота**

Способ 42



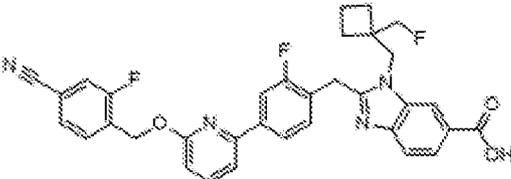


**Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-(1-(фторметил) циклопропил) этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-(1-(гидроксиметил) циклопропил) этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (25,0 мг, 4,1e-5 моль), который синтезировали в соответствии со способом, по существу описанным в способе 1, растворяли в дихлорметане (1,0 мл) и смесь охлаждали до 0 °С. Добавляли деоксофлуор (27,3 мг, 0,123 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 минут. После этого реакция завершилась, как определено методом ЖХ/МС, и реакцию гасили путем добавления 10% водного NH<sub>4</sub>OH (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрированный *под вакуумом*. Остаток очищали нормально-фазовой колоночной хроматографией (элюент: EtOAc, сH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением продукта. ES/MS: 611,2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-(1-(фторметил) циклопропил) этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 394):** Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-(1-(фторметил) циклопропил) этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (18,3 мг, 0,030 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,6 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 М, 0,3 мл, 0,090 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 100 °С в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: Градиент MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением (примера 394) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 597,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,82 (м, 5H), 7,81 – 7,71 (м, 2H), 7,67 (дд, J = 8,0, 5,1 Гц, 2H), 7,48 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,50–4,46 (м, 4H), 2,31–1,99 (м, 4H), 1,81–1,63 (м, 1H), 1,52–1,37 (м, 1H).

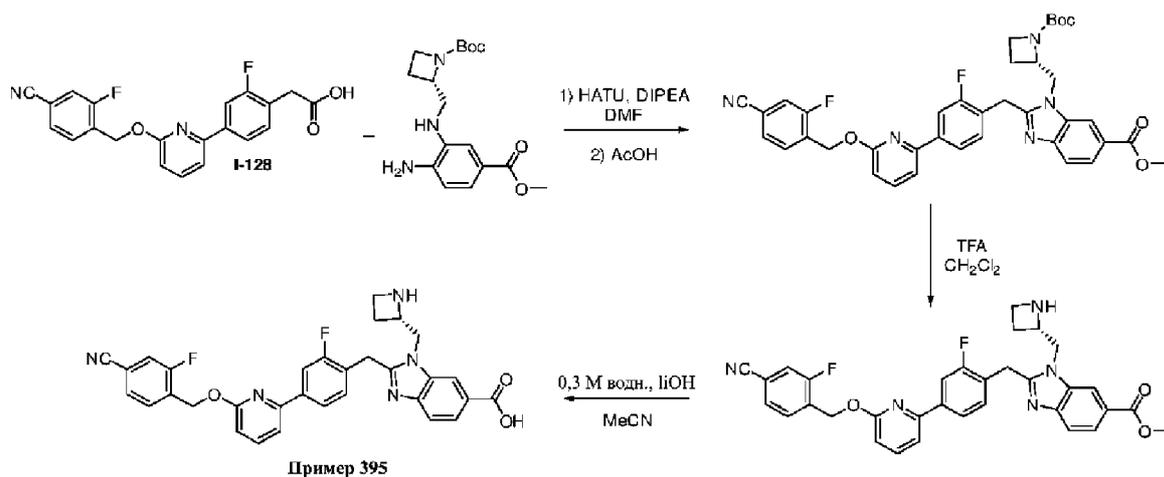
**Пример 393. Соединения, полученные способом 42**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 42, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
393	 <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил-1-(1-(фторметил)циклобутил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 597,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (с, 1H), 7,96–7,90 (м, 1H), 7,90–7,82 (м, 3H), 7,81–7,70 (м, 3H), 7,66 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,83 (д, J = 22,0 Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 1,76-1,72 (м, 6H).</p>

5 **Пример 395: (S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 43**



10 **Метил (S)-1-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-2-ил)метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-128, 150 мг, 0,394 ммоль), *tert*-бутил (S)-2-((2-амино-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат (125 мг, 0,373 ммоль) и HATU (180 мг,

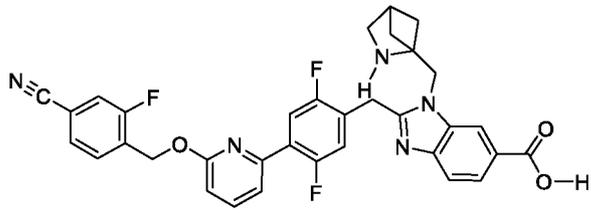
0,473 ммоль) поглощали в N, N-диметилформаиде (3,0 мл) и N, N-диизопропилэтиламин (0,34 мл, 1,97 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разводили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (4 мл) и смесь нагревали до 100 °С в течение 1 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали *под вакуумом* и материал очищали с помощью нормально-фазовой колоночной хроматографии (элюент: EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) для получения продукта. ES/MS: 680,2 (M+H<sup>+</sup>).

10 **Метил (S)-1-(азетидин -2-илметил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Метил (S)-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил) азетидин -2-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (243 мг, 0,358 ммоль) растворяли в дихлорметане (3,5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,35 мл, 3,07 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем нагревали до 45 °С в течение 1,5 ч. После этого смесь концентрировали *под вакуумом* и продукт использовали в последующей реакции без очистки. ES/MS: 580,2 (M+H<sup>+</sup>).

**(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**  
20 **(пример 395):** Метил (S)-1-(азетидин -2-илметил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (25,0 мг, 0,043 ммоль) поглощали в ацетонитриле (0,6 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 M, 0,43 мл, 0,129 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и нагревали до 100 °С в течение 15 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: Градиент MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением (примера 395) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 566,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96–7,81 (м, 5H), 7,81–7,71 (м, 2H), 7,68 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,92–4,75 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,05–3,89 (м, 1H), 3,85–3,80 (м, 1H).

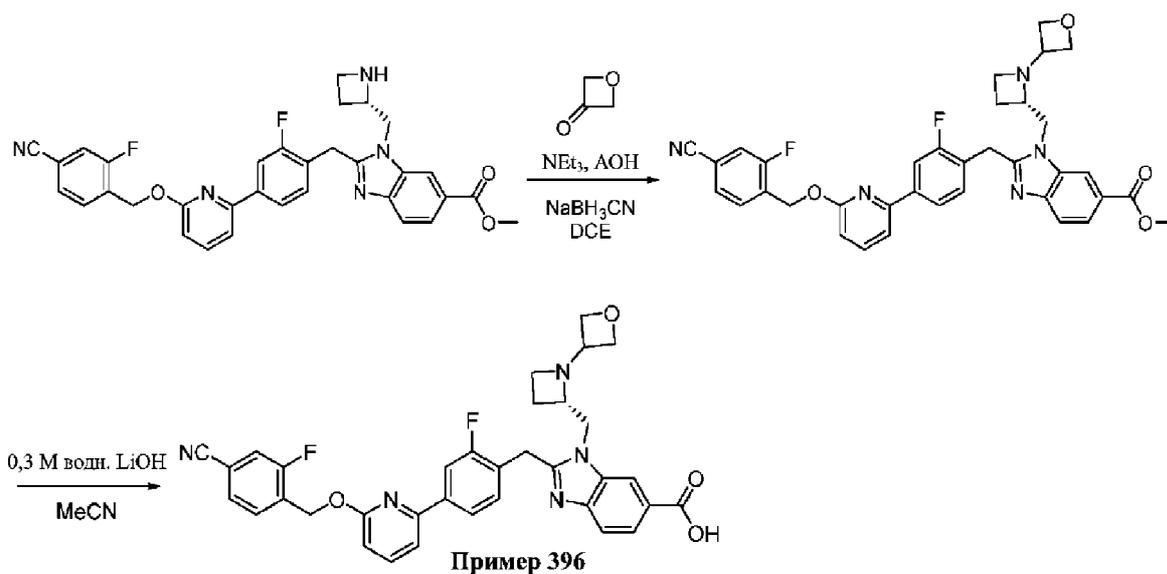
### **Пример 695. Соединения, полученные способом 43**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 43, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
695	 <p>ES/MS 610,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,95–7,88 (м, 2H), 7,84 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,80–7,71 (м, 3H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,31 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 2,81 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 2,06 (с, 2H), 1,59 (дд, J = 5,4, 2,0 Гц, 2H).</p>

5 **Пример 396. (S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

Способ 44



10 **Метил (S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Осетан-3-он (0,040 мл, 0,690 ммоль) поглощали в дихлорэтане (2,5 мл) и

триэтиламин (0,048 мл, 0,345 моль) и уксусной кислоте (0,040 мл, 0,690 моль) добавляли с последующим добавлением метил (S)-1-(азетидин-2-илметил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (100 мг, 0,173 моль). MgSO<sub>4</sub> (на кончике маленького шпателя) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляли цианоборгидрид натрия (32,5 мг, 0,518 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 30 минут. После этого смесь разводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Собирали органическую фазу и экстрагировали водную фазу CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной хроматографии (элюент: градиент EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением продукта. ES/MS: 636,2 (M+H<sup>+</sup>).

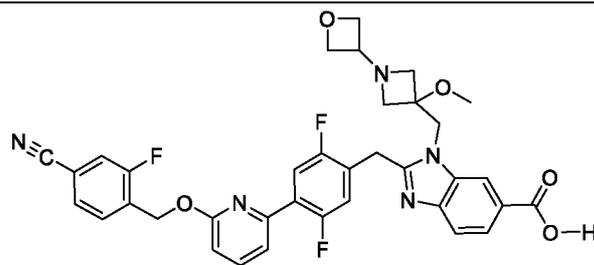
**(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**(пример 396):** Метил (S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-2-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (21,7 мг, 0,034 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,5 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 М, 0,34 мл, 0,102 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и нагревали до 100 °С в течение 5 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: Градиент MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением (примера 396) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 622,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96–7,81 (м, 5H), 7,81–7,71 (м, 2H), 7,68 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,92–4,75 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,05–3,89 (м, 1H), 3,85–3,80 (м, 1H).

**Пример 696. Соединения, полученные способом 44**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 44, включают в себя следующий пример.

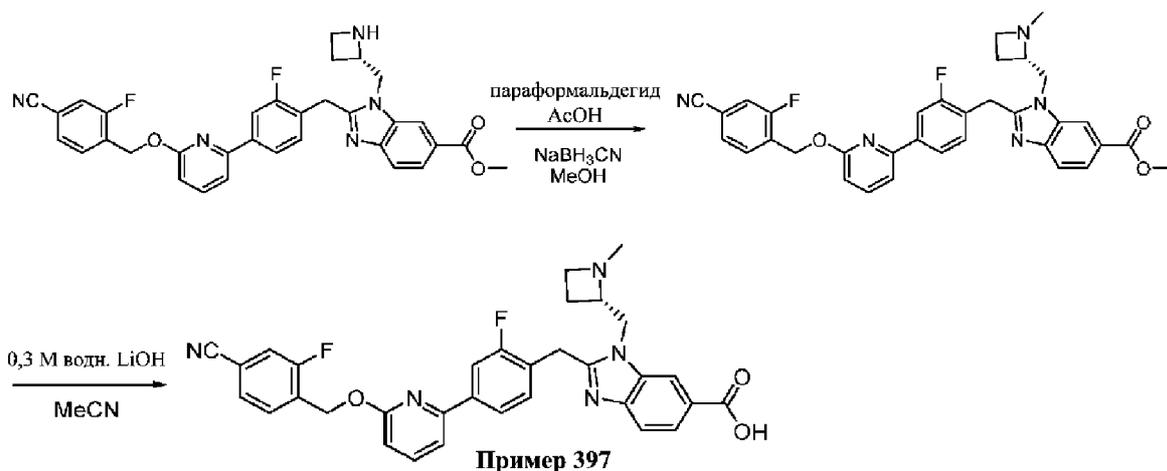
Пример	Структура/название/характеристика
696	



ES/MS 670,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (с, 1H), 7,97–7,86 (м, 2H), 7,82–7,70 (м, 4H), 7,60 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,40 (дд,  $J = 11,6, 6,0$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,44 (д,  $J = 24,8$  Гц, 4H), 3,80 (с, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,21 (с, 4H).

**Пример 397. (S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-метилазетидин-2-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 45**



5

**Метил (S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-**

**фторбензил)-1-(1-метилазетидин-2-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат**

Параформальдегид (31,1 мг, 1,04 ммоль) поглощали в метаноле (2,5 мл) и добавляли уксусную кислоту (0,25 мл, 4,37 ммоль) с последующим добавлением метил (S)-1-

10 (азетидин -2-илметил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-

1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (100 мг, 0,173 ммоль).  $\text{MgSO}_4$  (на кончике

маленького шпателя) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 30 минут. К смеси добавляли цианоборгидрид натрия (32,5 мг, 0,518 ммоль) и

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого смесь

15 разводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл).

Собирали органическую фазу и экстрагировали водную фазу  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 мл).

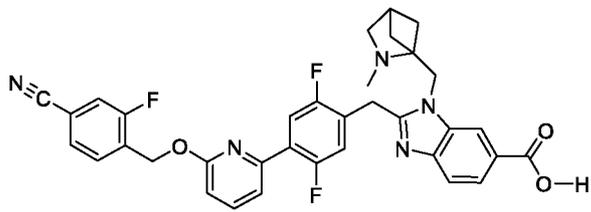
Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной хроматографии (элюент: градиент EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением продукта. ES/MS: 594,2 (M+H<sup>+</sup>).

**(S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-**

5 **1-(1-метилазетидин-2-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**  
**(пример 397):** Метил (S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-метилазетидин-2-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (22,1 мг, 0,037 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,5 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 M, 0,37 мл, 0,112 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и нагревали до 100 °C  
 10 в течение 5 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: Градиент MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением (примера 397) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 580,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H  
 15 ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,15 (с, 1H), 8,42 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01–7,81 (м, 5H), 7,81–7,72 (м, 2H), 7,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,97 (к, J = 8,4 Гц, 1H), 4,92–4,71 (м, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,12–4,04 (м, 1H), 3,92–3/84 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,48–2,41 (м, 1H), 2,40–2,27 (м, 2H).

**Пример 697. Соединения, полученные способом 45**

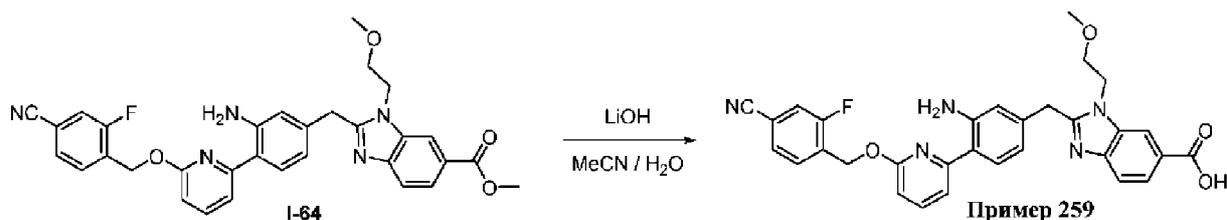
20 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 45, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
697	 <p>ES/MS 624,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,37 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,96–7,87 (м, 2H), 7,84 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,80–7,72 (м, 3H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,03 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 4,84 (д, J =</p>

15,6 Гц, 1H), 4,47–4,24 (м, 2H), 3,20 (д, J = 15,6 Гц, 1H), д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,09 (д, J = 5,0 Гц, 3H), 2,69 (к, J = 2,7, 1,9 Гц, 1H), 2,08 – 1,95 (м, 1H), 1,65 (т, Дж = 9,6 Гц, 1H), 1,49 (с, 1H).

**Пример 259. 2-(3-амино-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

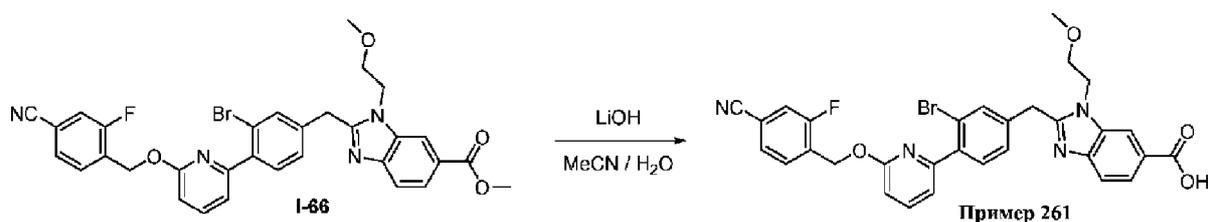
**Способ 46**



5 **2-(3-амино-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:** Метил-2-(3-амино-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-64**, 37 мг, 0,065 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,0 мл) и добавляли водный гидроксид лития (1,0 М, 0,33 мл, 0,33 ммоль). Смесь  
10 перемешивали при 50 °С в течение 90 минут. После этого смесь разводили EtOAc (5 мл), рН доводили до ~5 с помощью 1М водного раствора лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 20-70% MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением продукта (**пример 259**) в качестве  
15 трифторацетатной соли. ES/MS: 552,3 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,57 – 8,49 (м, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,88 – 7,76 (м, 2H), 7,69 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,52 (м, 3H), 7,35 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,83 – 6,73 (м, 2H), 5,55 (с, 2H), 4,73 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,75 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

20 **Пример 261. 2-(3-бром-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

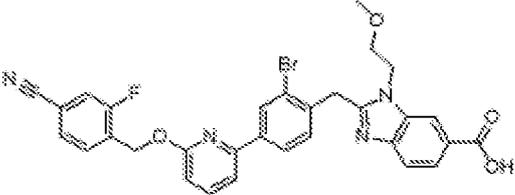
**Способ 47**



2-(3-бром-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: Метил-2-(3-бром-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-66**, 16 мг, 0,025 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,3 мл) и добавляли водный гидроксид лития (1,0 М, 0,13 мл, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 90 минут. После этого смесь разводили EtOAc (5 мл), рН доводили до ~5 с помощью 1М водного раствора лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 20-70% MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением продукта (**пример 261**) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 615,4 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,86 – 7,76 (м, 3H), 7,69 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 – 7,51 (м, 3H), 7,45 (дд, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).

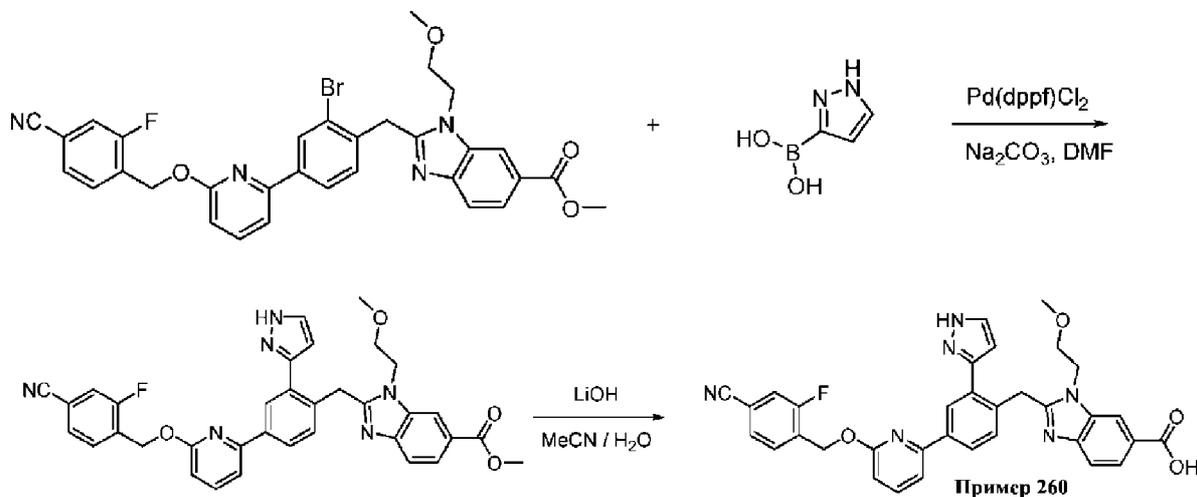
15 **Пример 239. Соединения, полученные способом 47**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 47, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
239	 <p>2-(2-бром-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 615,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,54 – 8,48 (м, 1H), 8,31 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,17 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 9,7, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,8, 2,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,77 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,83 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).</p>

**Пример 260. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(1Н-пиразол-3-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 48**



5                   **Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(1Н-пиразол-3-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Во флакон добавляли этил 2-(2-бром-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-67, 50 мг, 0,079 ммоль), (1Н-пиразол-3-ил) бороновую кислоту (27 мг, 0,238 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 мг, 0,016 ммоль). Добавляли DMF (2,0 мл), затем водный карбонат натрия (3,0 М, 1,60 мл, 0,238 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение двух минут. Флакон закрывали и смесь нагревали в течение 8 часов при 100 °С. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 30–80 EtOAc/гексаны) с получением требуемого продукта. ES/MS: 617,3 (M+H<sup>+</sup>).

20                   **2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(1Н-пиразол-3-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 260):** Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(1Н-пиразол-3-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (15 мг, 0,024 ммоль) поглощали в ацетонитриле (0,5 мл) и добавляли водный гидроксид лития (1,0 М, 0,12 мл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. После этого смесь разводили EtOAc (5 мл), pH доводили до ~5 с помощью 1М водного раствора лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 20–70%

MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением продукта (пример 260) в качестве

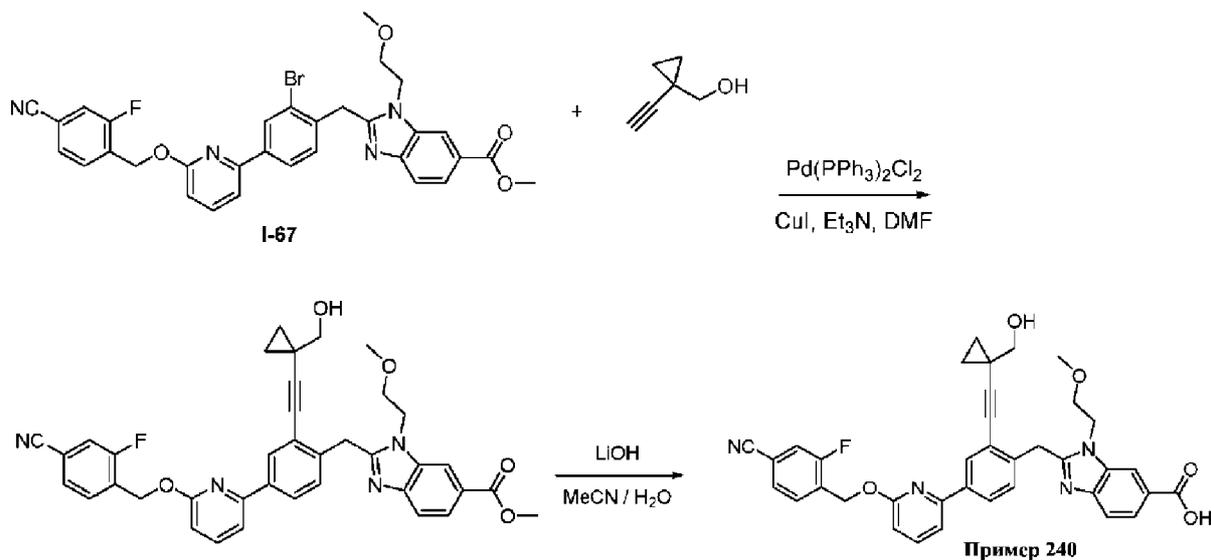
трифторацетатной соли. ES/MS: 603,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,54 (д, J

= 1,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 1,9 Гц, 1H),

5 8,08 (дд, J = 1,9 Гц, 1H), дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,64 (м, 2H), 7,61 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,58 – 7,54 (м, 1H), 7,54 – 7,50 (м, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,76 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H).

10 **Пример 240. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(1-(гидроксиметил) циклопропил) этинил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 49**



**Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(1-**

15 **(гидроксиметил) циклопропил) этинил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-**

**бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Во флакон добавляли этил 2-(2-бром-4-(6-(4-циано-2-

фторбензил) окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

карбоксилат (I-67, 35 мг, 0,056 ммоль), (1-этинилциклопропил) метанол (16 мг, 0,17

ммоль), CuI (5,0 мг, 0,026 ммоль) и Pd (PPh (PPh)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мг, 0,014 ммоль). Добавляли

20 DMF (1,0 мл) с последующим добавлением триэтиламина (0,15 мл, 1,11 ммоль) и смесь

дегазировали аргоном в течение двух минут. Флакон закрывали и смесь нагревали в

течение 2 часов при 90 °С. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и

концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали хроматографией на

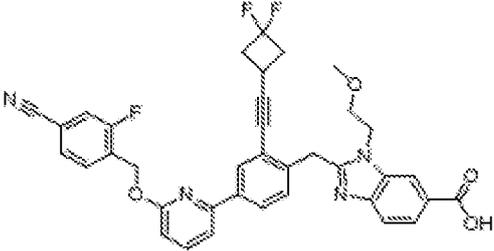
силикагеле (элюент: 20–80 EtOAc/гексаны) с получением требуемого продукта. ES/MS: 645,2 (M+H<sup>+</sup>).

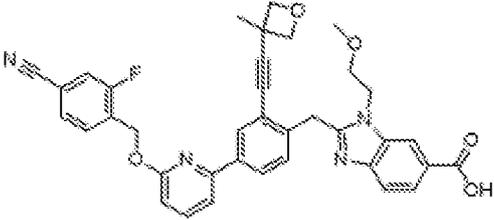
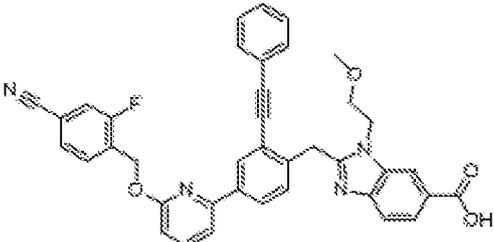
**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-(1-(гидроксиметил) циклопропил) этинил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-**

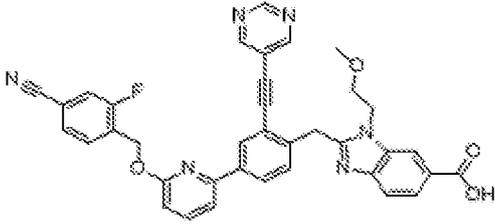
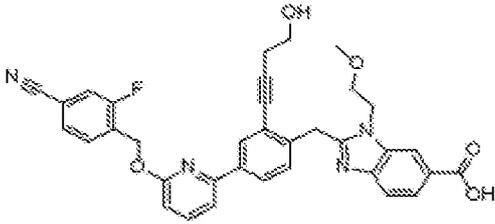
- 5 **бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 240):** Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-(1-(гидроксиметил) циклопропил) этинил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (22 мг, 0,034 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,5 мл) и добавляли водный гидроксид лития (1,0 M, 0,34 мл, 0,34 ммоль). Смесь нагревали до 45 °C в течение 2 часов. После этого смесь разводили EtOAc (5 мл),
- 10 pH доводили до ~5 с помощью 1M водного раствора лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 0–100% MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением продукта (пример 240) в качестве
- 15 трифторацетатной соли. ES/MS: 631,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,60 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,85–7,78 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70–7,65 (м, 1H), 7,63 (дд, J = 9,8, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,85 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 0,88–0,82 (м, 2H), 0,79 (тд, J = 6,2, 5,3, 2,9 Гц, 2H).

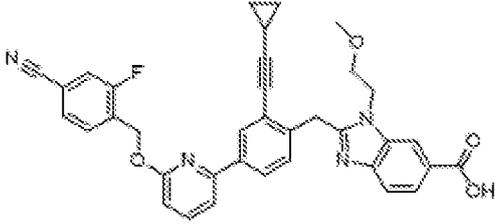
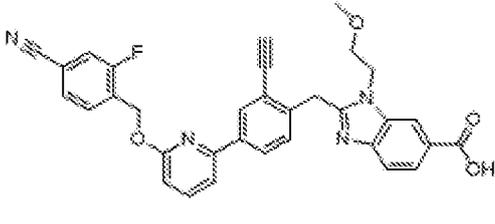
20 **Пример 228, 232, 237, 254, 255, 257 и 258. Соединения, полученные способом 49**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 49, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
228	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-(3,3-дифторциклобутил) этинил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 651,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,62 (с, 1H), 8,28 (дд, J = 8,6, 1,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,87–7,78 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65–7,54 (м, 3H), 7,51 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,85 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,85 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,13 (тт, J = 9,6, 7,2 Гц, 1H), 3,00 – 2,81 (м, 2H), 2,46 (ддтд, J = 16,2, 10,2, 6,9, 3,2 Гц, 2H).</p>

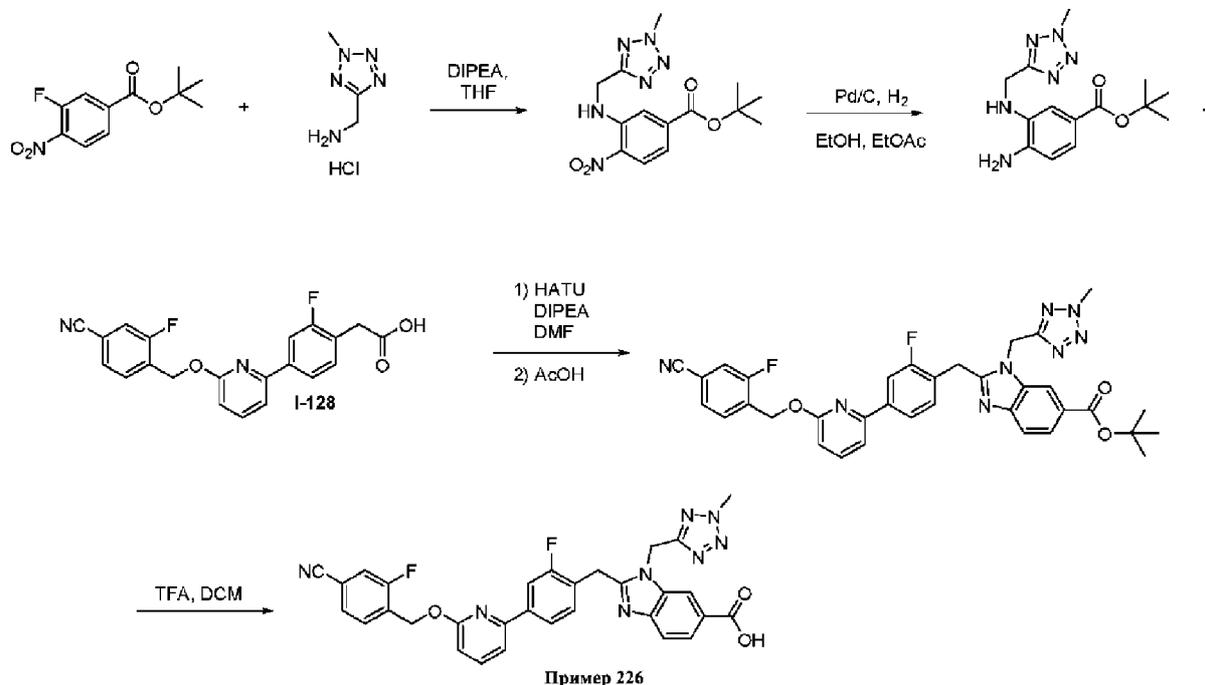
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>232</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(3-метилоксетан-3-ил) этинил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 631,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,50 (с, 1H), 8,25–8,12 (м, 2H), 8,04 (дд, J = 8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,84–7,55 (м, 6H), 7,45 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,66 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 1,56 (с, 3H). (Пик OMe, перекрывающийся с растворителем)</p>
<p><b>237</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(фенилэтинил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 637,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (с, 1H), 8,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,78 – 7,71 (м, 2H), 7,62 – 7,52 (м, 4H), 7,41 – 7,35 (м, 1H), 7,35 – 7,30 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 2H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,76 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,77 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>254</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-(пиримидин -5-илэтинил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 639,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,12 (с, 1H), 8,84 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,54 (м, 3H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,68 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).</p>
<p><b>255</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 605,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,04 (д. дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,86–7,76 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 9,7, 1,5 Гц, 1H), 7,60–7,48 (м, 3H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,83 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,59 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,58 (т, J = 6,4 Гц, 2H). Один метилен, перекрывающийся с растворителем.</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>257</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(циклопропилэтинил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 601; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,59 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,01 (д. дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,85 – 7,76 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 9,7, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,85 – 4,77 (м, 4H), 3,83 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 1,39 (тт, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 0,87 – 0,79 (м, 2H), 0,54 – 0,48 (м, 2H).</p>
<p><b>258</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 561,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,61–8,45 (м, 1H), 8,26–8,13 (м, 2H), 8,08 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц), 1H), 7,76–7,67 (м, 2H), 7,64–7,53 (м, 3H), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,79 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,91 (с, 1H), 3,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4H, перекрытие с растворителем</p>

**Пример 226. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил) метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 50**



5 **Трет-бутил-3-((2-метил-2Н-тетразол-5-ил) метил) амино)-4-нитробензоат:** К раствору трет-бутил-3-фтор-4-нитробензоата (160 мг, 0,663 ммоль) в THF (10 мл) добавляли диизопроилтиламин (0,35 мл, 2,00 ммоль) и (2-метил-2Н-тетразол-5-ил) метанамина гидрохлорид (98 мг, 0,663 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 55 °С в течение 10 часов. После завершения растворителя удаляли полученный  
10 остаток в EtOAc (150 мл), промывали солевым раствором (30 мл), концентрировали и переносили без дополнительной очистки. ES/MS: 358,2 (M+Na+).

**Трет-бутил-4-амино-3-((2-метил-2Н-тетразол-5-ил) метил) амино) бензоат:** Трет-бутил-3-((2-метил-2Н-тетразол-5-ил) метил) амино)-4-нитробензоат (160 мг, 0,480 ммоль) растворяли в EtOH:EtOAc (5:1,30 мл), после чего добавляли 10%  
15 палладий на углеводе (10 мг, 0,095 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в баллоне при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc (100 мл) и концентрировали *под вакуумом* с получением желаемого продукта без дополнительной очистки. ES/MS: 327,2 (M+Na+).

**Трет-бутил 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил) метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Трет-бутил-4-амино-3-((2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метил) амино) бензоат (117 мг, 0,38 ммоль), 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-3-фторфенил]

уксусную кислоту (I-128, 146 мг, 0,38 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N', n'-тетраметилурионий гексафторфосфат (175 мг, 0,46 ммоль) поглощали в DMF (3 мл) и добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,37 мл, 2,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После этого смесь разводили EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и нагревали до 80 °С. Через 1,5 часа смесь концентрировали *под вакуумом* и использовали без дополнительной очистки. ES/MS: 649,20 (M+H<sup>+</sup>).

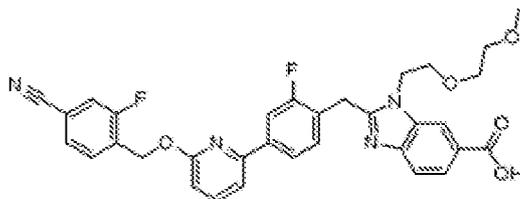
10 **Трет-бутил 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метил-2H-тетразол-5-ил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (пример 226):** Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (170 мг, 0,27 ммоль) растворяли в DCM:TFA (4:1,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 15 2 часов. После этого смесь концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 20–70% MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением продукта (пример 226) в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 593,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 9,9, 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,71 (м, 6H), 7,66 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 5,62 (с, 20 2H), 4,52 (с, 2H), 4,23 (с, 3H).

**Пример 230, 274, 275, 278, 289-292, 309, 344, 347, 350, 354, 356, 364, 559-560, 568-570, 576, 578-580, 587, 588 и 698-747. Соединения, полученные способом 50**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 50, включают в себя следующий пример.

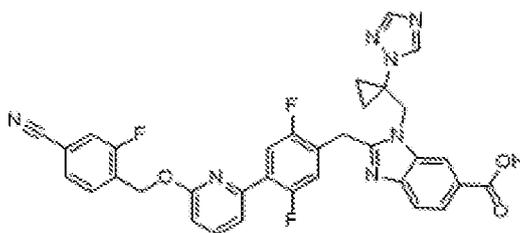
Пример	Структура/название/характеристика
--------	-----------------------------------

230



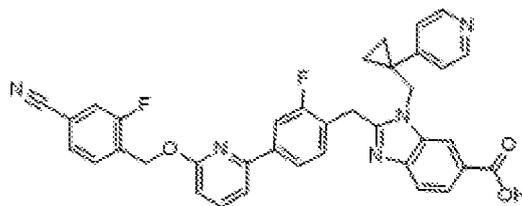
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-(2-метоксиэтокси) этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  599,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,35 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,95 – 7,92 (м, 1H), 7,92 – 7,89 (м, 3H), 7,86 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,73 (дд,  $J = 7,9, 1,4$  Гц, 1H), 7,67 (т,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,48 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,66 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,77 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,48 (дд,  $J = 5,6, 3,6$  Гц, 2H), 3,40 – 3,26 (м, 2H), 3,12 (с, 3H).

274



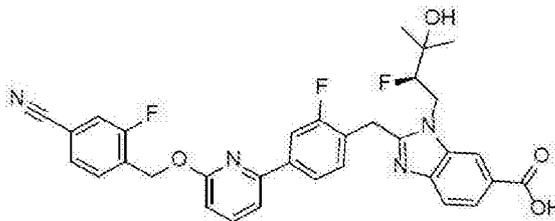
1-((1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)циклопропил)метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 636,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,04 (с, 1H), 8,04 – 7,96 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,80 – 7,64 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,57 – 7,45 (м, 3H), 7,08 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,88 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 1,66 – 1,55 (м, 2H), 1,55 – 1,47 (м, 2H).

275



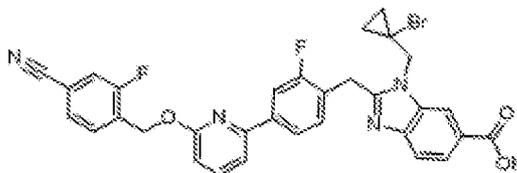
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(пиридин-4-ил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  628,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,74–8,57 (м, 2H), 8,17–8,07 (м, 2H), 8,04–7,92 (м, 2H), 7,94–7,79 (м, 3H), 7,77–7,65 (м м, 2H), 7,64 – 7,53 (м, 3H), 7,47 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 1,57 – 1,44 (м, 2H), 1,38 (т,  $J = 3,4$  Гц, 2H).

278

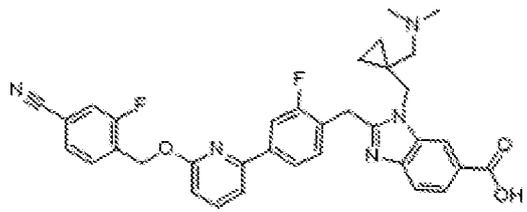
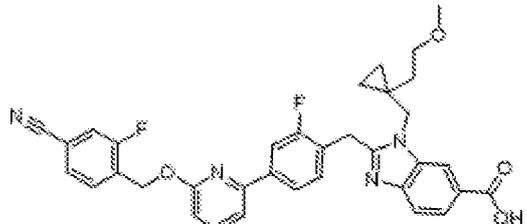


(R)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 601,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,51 (с, 1H), 8,26 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 8,02 – 7,86 (м, 2H), 7,86 – 7,79 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,48 (м, 4H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,12 – 4,94 (м, 2H), 4,83 – 4,51 (м, 3H), 1,40 (дд, J = 3,9, 1,8 Гц, 6H).

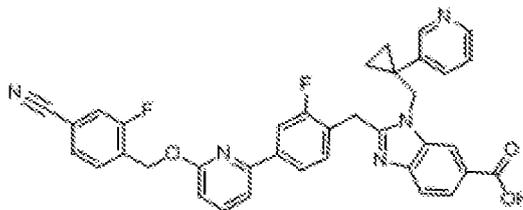
289



1-(1-бромциклопропил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 629;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,64 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,01–7,87 (м, 2H), 7,87–7,78 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66–7,46 (м, 4H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 1,57–1,47 (м, 2H), 1,47–1,37 (м, 2H).

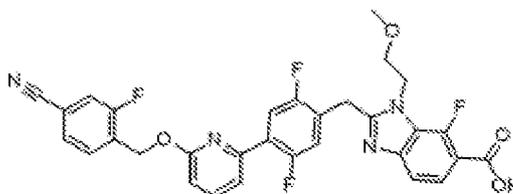
<p><b>290</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(диметиламино) метил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 608,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56–8,42 (м, 1H), 8,22 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 8,02–7,66 (м, 5H), 7,66–7,48 (м, 4H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,09 (с, 6H), 0,90 (с. г, J = 5,9 Гц, 2H), 0,62 (д, J = 6,1 Гц, 2H).</p>
<p><b>291</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(2-метоксиэтил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 609,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,64 (с, 1H), 8,25 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,93 – 7,59 (м, 5H), 7,52 – 7,38 (м, 4H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,49 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 1,57 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 0,84 – 0,61 (м, 4H).</p>

292



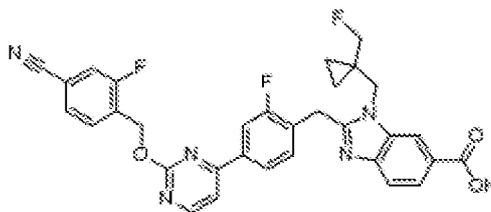
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(пиридин-3-ил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 628,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,87 (с, 1H), 8,72 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,55 (дт, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,04–7,66 (м, 7H), 7,66–7,44 (м, 4H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,06 (с, 3H), 4,68 (с, 2H), 1,89 (с, 2H), 1,52 (д, J = 5,5 Гц, 2H).

309



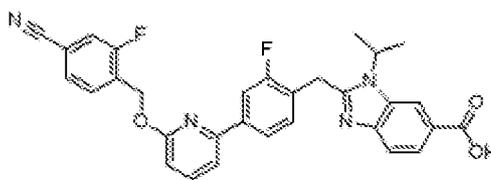
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 591,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,85 (дд, J = 8,6, 6,7 Гц, 1H), 7,79 – 7,63 (м, 3H), 7,55 – 7,41 (м, 4H), 7,06 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,58 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,77 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

344



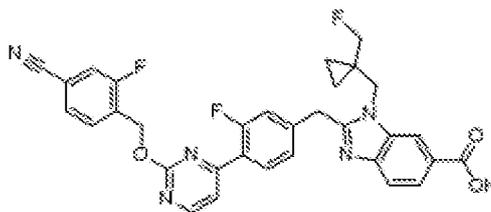
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  584,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,75 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,10 – 7,99 (м, 2H), 7,95 (дд,  $J = 10,0, 1,4$  Гц, 1H), 7,89 – 7,71 (м, 4H), 7,61 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,55 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,18 (д,  $J = 48,8$  Гц, 2H), 0,90–0,79 (м, 2H), 0,77–0,66 (м, 2H).

347



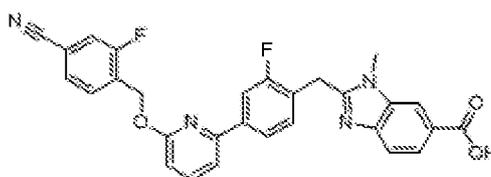
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота ES/MS  $m/z$  539,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,97 – 7,81 (м, 5H), 7,80 – 7,64 (м, 4H), 7,44 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,08 – 4,91 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 1,58 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H).

350

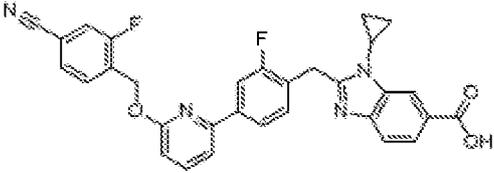
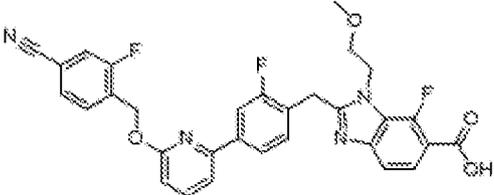


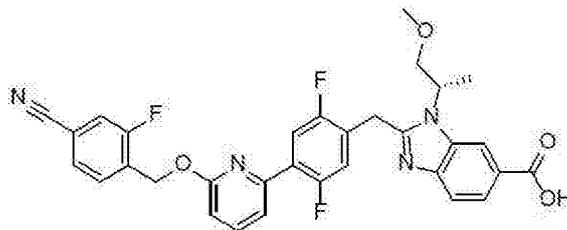
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  584,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,06 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,82 – 7,72 (м, 2H), 7,67 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,59 (дд,  $J = 5,2, 2,0$  Гц), 1H), 7,41 (дд,  $J = 12,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,37 (дд,  $J = 8,1, 1,6$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,18 (д,  $J = 48,8$  Гц, 2H), 0,86 – 0,77 (м, 2H), 0,71 (д,  $J = 5,0$  Гц, 2H).

354



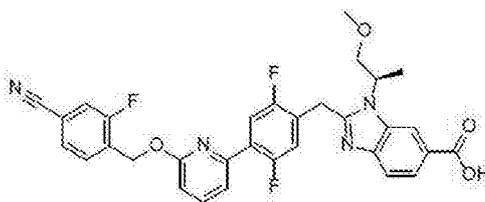
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота ES/MS  $m/z$  511,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,29 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,03 – 7,81 (м, 5H), 7,80 – 7,71 (м, 2H), 7,70 – 7,63 (м, 2H), 7,49 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,96 (с, 3H).

<p><b>356</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота ES/MS m/z 537,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,82 (м, 5H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,66 (дд, J = 11,5, 7,9 Гц), 2H), 7,50 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,47 – 3,33 (м, 1H), 1,36–1,26 (м, 2H), 1,19–1,10 (м, 2H).</p>
<p><b>364</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 573,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96–7,81 (м, 4H), 7,80–7,69 (м, 2H), 7,69–7,61 (м, 2H), 7,48–7,37 (м, 2H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,58 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,71 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H).</p>



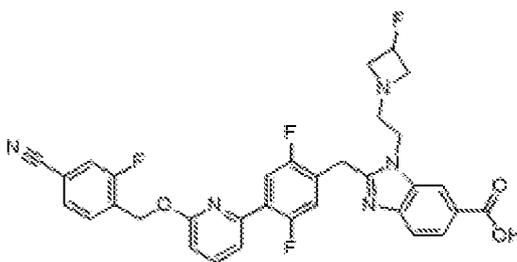
(S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  587,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,57 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,17 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,86 – 7,77 (м, 3H), 7,73 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,69 – 7,51 (м, 3H), 7,31 (дд,  $J = 11,3, 6,1$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,20 – 5,09 (м, 1H), 4,74 – 4,60 (м, 2H), 4,03 (дд,  $J = 10,4, 9,0$  Гц, 1H), 3,81 (дд,  $J = 10,4, 4,1$  Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 1,76 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

560



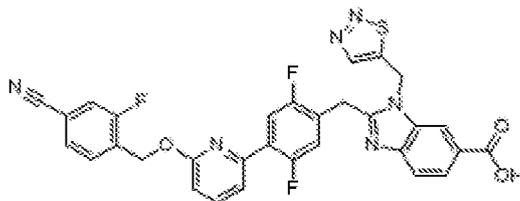
(R)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  587,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,62 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,22 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,88 – 7,78 (м, 3H), 7,73 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,66–7,52 (м, 3H), 7,36 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,96 (дд,  $J = 8,3, 0,6$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,26 – 5,16 (м, 1H), 4,82 – 4,66 (м, 2H), 4,05 (дд,  $J = 10,4, 9,1$  Гц, 1H), 3,83 (дд,  $J = 10,5, 4,0$  Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 1,79 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

568



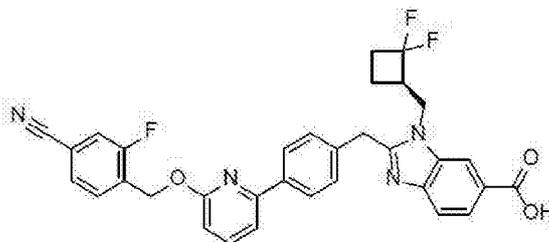
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-(3-фторазетидин-1-ил) этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  616,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,44 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,90–7,67 (м, 4H), 7,66–7,48 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,44 (д,  $J = 56,6$  Гц, 1H), 4,79–4,63 (м, 4H), 4,61 (д,  $J = 30,3$  Гц, 2H), 4,45 (д,  $J = 19,2$  Гц, 2H), 3,87 (с, 2H).

569

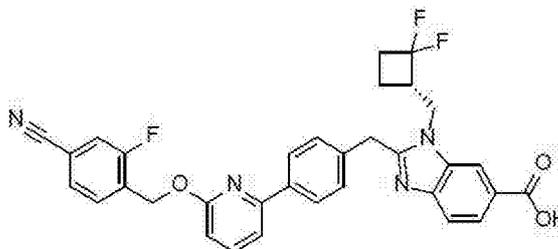


1-((1,2,3-тиадиазол-5-ил)метил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  613,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (с, 1H), 8,26 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,94–7,80 (м, 3H), 7,80–7,62 (м, 4H), 7,50 (дд,  $J = 7,3, 1,7$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,27 (с, 2H), 5,59 (с, 2H), 4,48 (с, 2H).

570

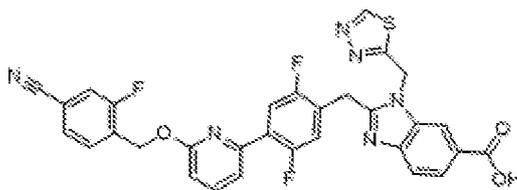


И



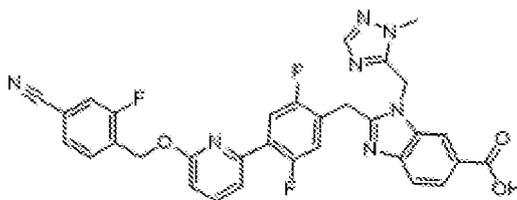
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2,2-дифторциклобутил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  619,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,54–8,43 (м, 1H), 8,18 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,89–7,68 (м, 4H), 7,68–7,51 (м, 3H), 7,34 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,96 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,77–4,59 (м, 3H), 3,57–3,36 (м, 1H), 2,73–2,44 (м, 2H), 2,19–1,91 (м, 1H), 1,78 (к,  $J = 9,5$  Гц, 1H).

576



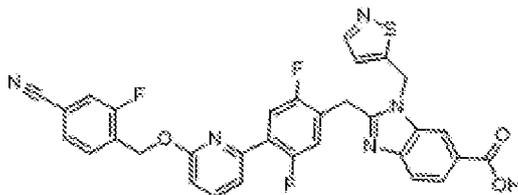
1-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  613,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,39 (с, 1H), 8,46–8,35 (м, 1H), 8,09 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,87–7,78 (м, 1H), 7,75 (дд,  $J = 14,9, 7,9$  Гц, 2H), 7,68 (дд,  $J = 10,8, 6,3$  Гц, 1H), 7,65 – 7,56 (м, 2H), 7,53 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 7,19 (дд,  $J = 11,3, 6,1$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,25 (с, 2H), 5,63 (с, 2H), 4,63 (с, 2H).

578



2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 610,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,01 – 7,84 (м, 2H), 7,84 – 7,57 (м, 6H), 7,50 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J = 11,5, 6,0$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,95 (с, 3H).

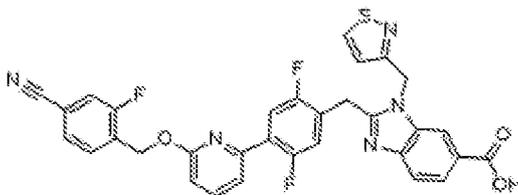
579



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(изотиазол-5-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:

ES/MS  $m/z$  612,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,35 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 8,20 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 8,03 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,77 – 7,62 (м, 3H), 7,49 (тд,  $J = 5,9, 3,0$  Гц, 2H), 7,42 (дд,  $J = 9,3, 1,5$  Гц, 1H), 7,18 (дд,  $J = 10,8, 6,0$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 6,92 – 6,85 (м, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,58 (с, 2H), 4,64 (с, 2H).

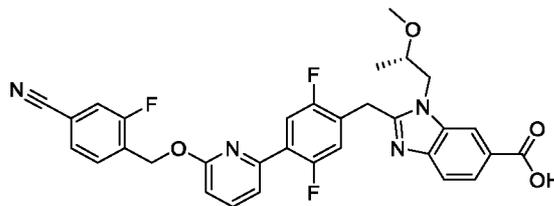
580



2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(изотиазол-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:

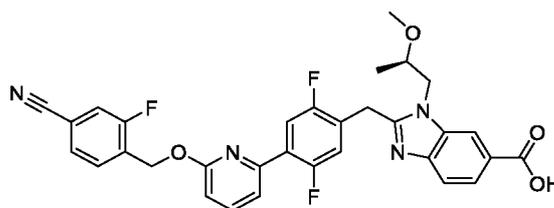
ES/MS  $m/z$  612,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  8,71 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 8,26–8,17 (м, 1H), 8,09 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,81–7,59 (м, 4H), 7,53 – 7,38 (м, 3H), 7,04 (дд,  $J = 10,8, 5,4$  Гц, 2H), 6,87 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,58 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), с, 2H), 4,52 (с, 2H).

587



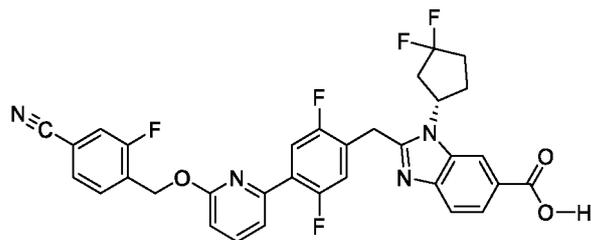
(S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  587,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,53 (дд,  $J = 1,5, 0,7$  Гц, 1H), 8,21 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,89–7,69 (м, 4H), 7,66–7,53 (м, 3H), 7,35 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,96 (дд,  $J = 8,3, 0,6$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,81 – 4,64 (м, 3H), 4,54 (дд,  $J = 15,1, 9,3$  Гц, 1H), 3,83 (ддд,  $J = 9,2, 6,1, 2,9$  Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 1,38 (д,  $J = 6,2$  Гц, 3H).

588



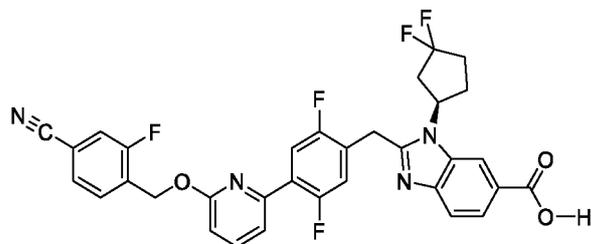
(R)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  587,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,53 (с, 1H), 8,21 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,89 – 7,68 (м, 4H), 7,59 (т,  $J = 9,9$  Гц, 3H), 7,35 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,82 – 4,63 (м, 3H), 4,54 (дд,  $J = 15,1, 9,3$  Гц, 1H), 3,84 (пд,  $J = 6,5, 4,3, 3,3$  Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 1,38 (д,  $J = 6,1$  Гц, 3H).

698



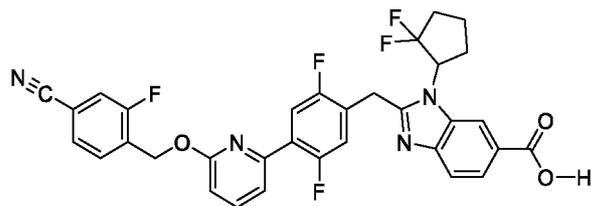
ES/MS  $m/z$  619,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (с, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,85 (дд,  $J = 8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,80–7,72 (м, 3H), 7,68 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,47 (п,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 2,95–2,67 (м, 2H), 2,52–2,20 (м, 4H).

699



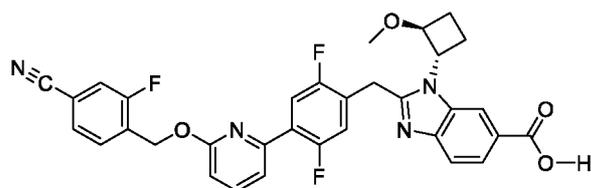
ES/MS  $m/z$  619,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (с, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,85 (дд,  $J = 8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,80–7,72 (м, 3H), 7,68 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,47 (п,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 2,95–2,67 (м, 2H), 2,52–2,20 (м, 4H).

700



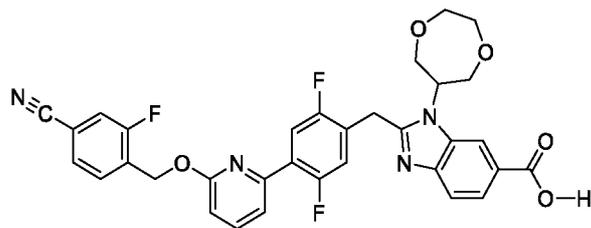
ES/MS  $m/z$  619,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,23–8,10 (м, 1H), 7,95–7,88 (м, 2H), 7,82 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,79–7,71 (м, 3H), 7,65 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,52 (дт,  $J = 20,2, 10,0$  Гц, 1H), 4,54 (д,  $J = 17,0$  Гц, 1H), 4,38 (д,  $J = 16,9$  Гц, 1H), 2,76 – 2,60 (м, 1H), 2,40 (дтд,  $J = 17,7, 13,1, 10,5, 5,6$  Гц, 2H), 2,09 (д,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 2,06–1,93 (м, 1H). Один сигнал перекрывается растворителем.

701



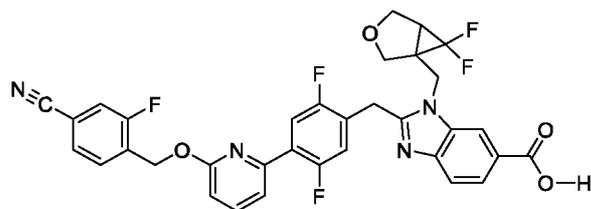
ES/MS  $m/z$  599,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,96–7,87 (м, 2H), 7,84 (дд,  $J = 8,4, 1,4$  Гц, 1H), 7,79–7,70 (м, 3H), 7,66 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,99 (к,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,62 (кв,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 4,54–4,38 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,35 (дп,  $J = 38,3, 9,8$  Гц, 3H), 1,74 (п,  $J = 9,5$  Гц, 1H).

702



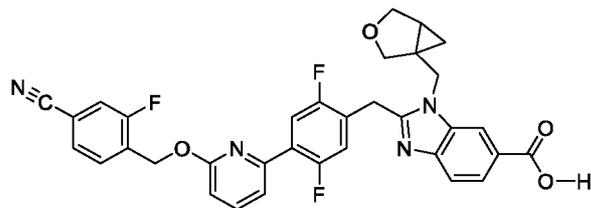
ES/MS  $m/z$  615,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,95 – 7,83 (м, 3H), 7,75 (кд,  $J = 7,9, 3,9$  Гц, 3H), 7,65 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,58 (дд,  $J = 15,3, 2,9$  Гц, 1H), 4,52 (д,  $J = 3,0$  Гц, 2H), 4,44 (дд,  $J = 15,2, 8,8$  Гц, 1H), 4,01 (дд,  $J = 11,3, 2,5$  Гц, 1H), 3,93–3,84 (м, 1H), 3,64 (дд,  $J = 10,7, 8,2$  Гц, 2H), 3,47 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 3,34 (дд,  $J = 11,3, 10,0$  Гц, 1H).

703



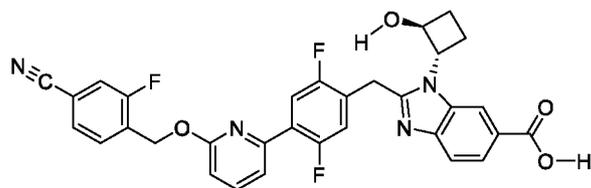
ES/MS  $m/z$  647,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,84 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,79–7,71 (м, 3H), 7,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,44 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,06 (дд,  $J = 15,9, 4,1$  Гц, 1H), 4,82 (д,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,12 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 3,98 (ддд,  $J = 9,3, 5,8, 3,9$  Гц, 1H), 3,90 (д,  $J = 4,1$  Гц, 2H), 2,72 (дд,  $J = 14,0, 3,8$  Гц, 1H). ЯМР 19F (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -75,26, -115,91 (дд,  $J = 9,9, 6,4$  Гц), -121,20 – -122,97 (м), -131,69 (д,  $J = 159,1$  Гц), -148,21 (д,  $J = 159,1$  Гц), -148,21 (д,  $J = 9,9, 6,4$  Гц), дд,  $J = 159,7, 3,8$  Гц).

704



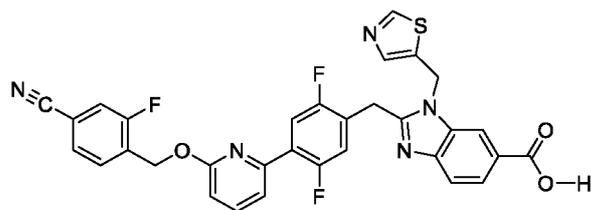
ES/MS  $m/z$  611,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,94 – 7,82 (м, 3H), 7,81 – 7,71 (м, 3H), 7,65 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,90 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 4,75 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,68 – 3,57 (м, 4H), 1,73 (ддд,  $J = 7,7, 4,2, 2,6$  Гц, 1H), 0,85 (дд,  $J = 8,2, 4,6$  Гц, 1H), 0,54 (т,  $J = 4,5$  Гц, 1H).

705



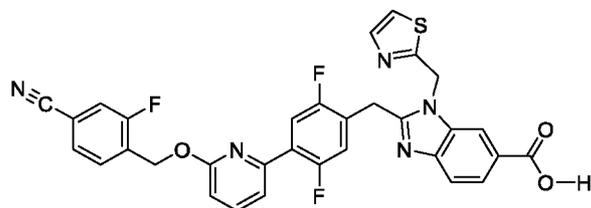
ES/MS  $m/z$  585,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,38 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,97–7,87 (м, 2H), 7,83–7,70 (м, 4H), 7,61 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,4, 1,7$  Гц, 1H), 7,35 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,75 (ч,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 4,52 – 4,36 (м, 2H), 2,31 (к,  $J = 8,7, 8,1$  Гц, 2H), 2,15 (кв,  $J = 8,7, 8,1$  Гц, 2H),  $J = 9,8$  Гц, 1H), 1,73 (р,  $J = 10,0$  Гц, 1H).

706



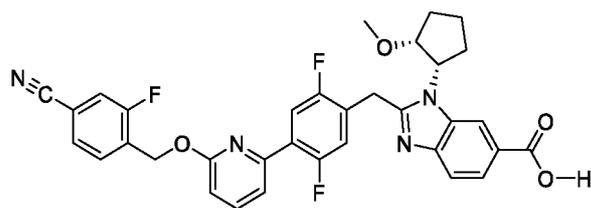
ES/MS  $m/z$  612;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,02 (с, 1H), 8,31 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,73 (дт,  $J = 10,5, 6,7$  Гц, 3H), 7,65 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,52 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,36 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,51 (с, 2H).

707



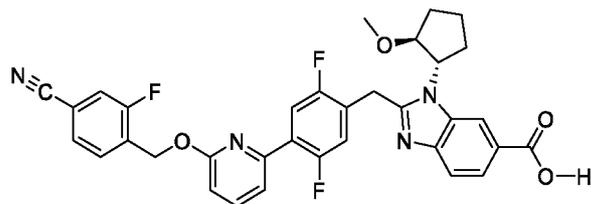
ES/MS  $m/z$  612;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,84 (дд,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,79–7,65 (м, 6H), 7,51 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,54 (с, 2H).

708



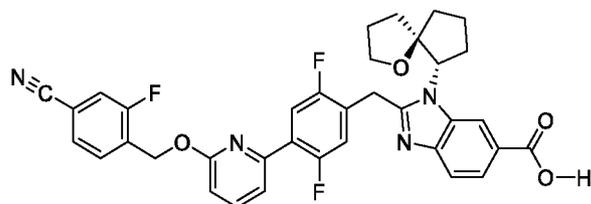
ES/MS  $m/z$  613,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,35 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,95–7,86 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,80–7,69 (м, 3H), 7,63 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,37 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,10 (тд,  $J = 9,4, 5,5$  Гц, 1H), 4,68–4,51 (м, 2H), 3,84 (дт,  $J = 7,4, 3,8$  Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,23–1,88 (м, 4H), 1,83–1,64 (м, 1H). Один сигнал перекрывается растворителем.

709



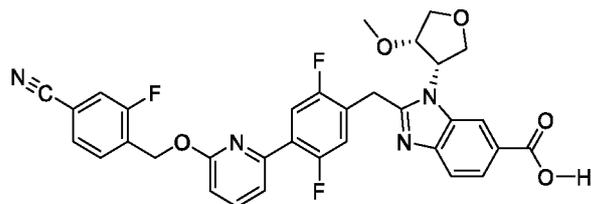
ES/MS  $m/z$  613,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,13 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,85 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,80–7,72 (м, 3H), 7,68 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,93 (тд,  $J = 9,4, 7,2$  Гц, 1H), 4,59–4,39 (м, 2H), 4,33 (к,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,31–2,12 (м, 3H), 2,06–1,84 (м, 2H), 1,75 (дт,  $J = 12,8, 7,4$  Гц, 1H).

710



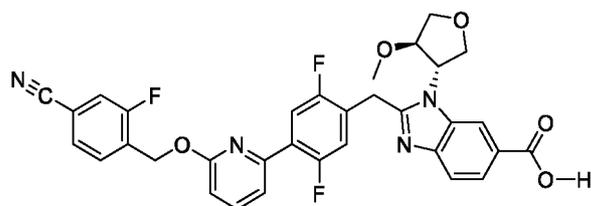
ES/MS  $m/z$  639,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,51 (с, 1H), 7,98–7,85 (м, 2H), 7,84–7,70 (м, 4H), 7,60 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,50 (д,  $J = 35,3$  Гц, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,03 (с, 1H), 2,29–1,62 (м, 10H), 1,23 (д,  $J = 61,5$  Гц, 1H).

711



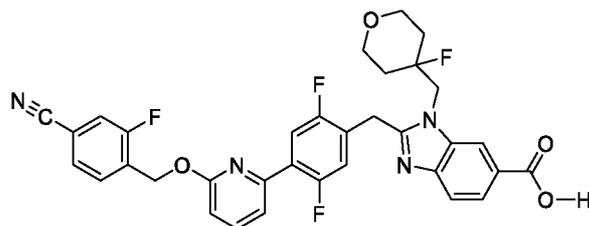
ES/MS  $m/z$  616,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,44 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,96–7,86 (м, 2H), 7,82 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,79–7,70 (м, 3H), 7,63 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,33 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,67 – 5,50 (м, 3H), 4,55 (с, 2H), 4,42 (дд,  $J = 10,5, 3,6$  Гц, 1H), 4,12 (дт,  $J = 8,6, 2,0$  Гц, 2H), 4,01 (дд,  $J = 10,6, 8,2$  Гц, 1H), 3,79 (дд,  $J = 10,8, 4,9$  Гц, 1H), 2,87 (с, 3H).

712



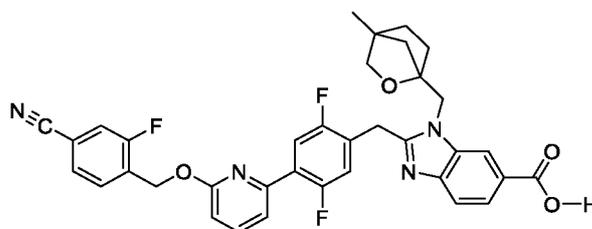
ES/MS  $m/z$  615,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,85 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,79–7,71 (м, 3H), 7,68 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,4, 1,7$  Гц, 1H), 7,40 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,29 (дт,  $J = 7,4, 3,6$  Гц, 1H), 4,58 (д,  $J = 16,9$  Гц, 1H), 4,47 (д,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 4,42–4,31 (м, 2H), 4,30–4,20 (м, 2H), 3,75 (дд,  $J = 9,4, 5,1$  Гц, 1H), 3,22 (с, 3H).

713



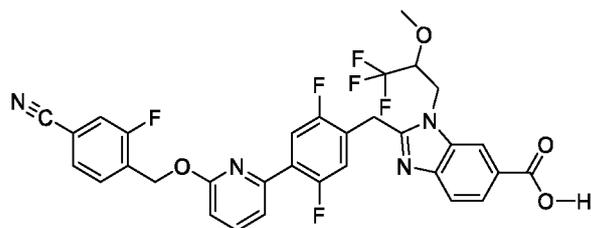
ES/MS  $m/z$  631,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,36 (с, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,81 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,79–7,70 (м, 3H), 7,61 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,4, 1,7$  Гц, 1H), 7,44 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,77 (д,  $J = 22,3$  Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,81 (дд,  $J = 11,5, 5,0$  Гц, 2H), 3,49 (т,  $J = 11,7$  Гц, 2H), 2,16 – 1,87 (м, 2H), 1,59 (т,  $J = 11,1$  Гц, 2H).

714



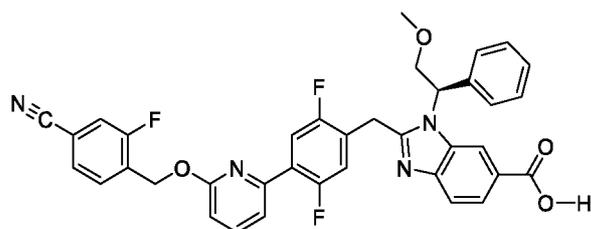
ES/MS  $m/z$  639,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,31 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,96 – 7,87 (м, 2H), 7,84 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,75 (тд,  $J = 6,3, 4,9$  Гц, 3H), 7,63 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,81 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 4,72 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 4,59 – 4,45 (м, 2H), 3,46 (д,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 3,32 (дд,  $J = 6,5, 2,8$  Гц, 1H), 2,06 – 1,90 (м, 1H), 1,65 – 1,49 (м, 4H), 1,13 (д,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 1,06 (с, 3H).

715



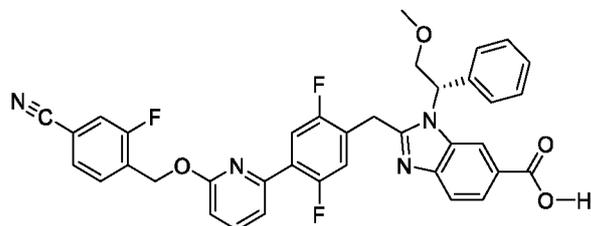
ES/MS  $m/z$  641,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,21 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,80–7,70 (м, 3H), 7,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,79 (дд,  $J = 15,3, 2,9$  Гц, 1H), 4,62 (дд,  $J = 15,4, 9,1$  Гц, 1H), 4,56–4,45 (м, 3H). ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -75,19, -75,36 (д,  $J = 6,7$  Гц), -115,91 (дд,  $J = 10,3, 6,5$  Гц), -121,70 --122,19 (м), -122,33 --122,71 (м).

716



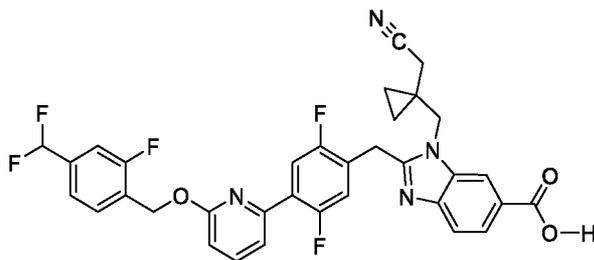
ES/MS  $m/z$  649,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,98–7,85 (м, 2H), 7,78–7,67 (м, 6H), 7,62 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,52 (дд,  $J = 7,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,43–7,26 (м, 6H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,24 (дд,  $J = 8,6, 5,0$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,54 (д,  $J = 16,9$  Гц, 1H), 4,43–4,31 (м, 2H), 4,31–4,24 (м, 1H), 3,28 (с, 3H).

717



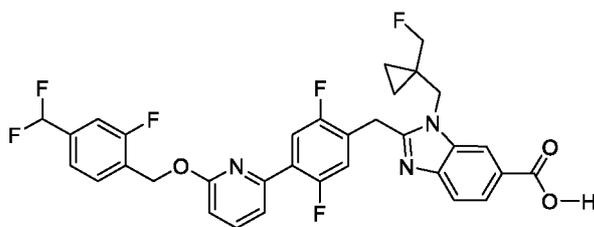
ES/MS  $m/z$  649,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,98–7,85 (м, 2H), 7,78–7,67 (м, 6H), 7,62 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,52 (дд,  $J = 7,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,43–7,26 (м, 6H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,24 (дд,  $J = 8,6, 5,0$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,54 (д,  $J = 16,9$  Гц, 1H), 4,43–4,31 (м, 2H), 4,31–4,24 (м, 1H), 3,28 (с, 3H).

718



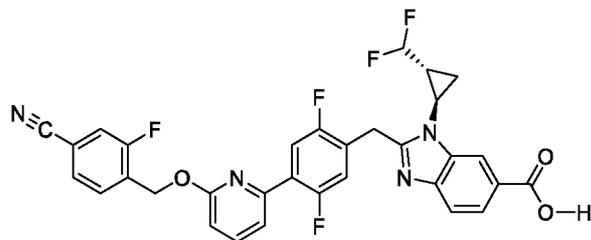
ES/MS MH<sup>+</sup> 633,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 – 7,85 (м, 2H), 7,82 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,72 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 – 7,41 (м, 4H), 7,06 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 2,70 (с, 2H), 0,87–0,64 (м, 4H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO) δ -75,39, -110,77 (д, J = 55,7 Гц), -117,20 (дд, J = 10,3, 7,4 Гц), -120,22–-126,64 (м).

719



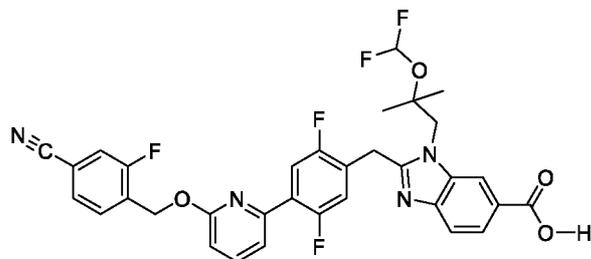
ES/MS MH<sup>+</sup> 626,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,76 (м, 3H), 7,72 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56–7,49 (м, 2H), 7,49–7,36 (м, 2H), 7,06 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,20 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 1,00 – 0,77 (м, 2H), 0,75 (д, J = 5,1 Гц, 2H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO) δ -75,26, -110,77 (д, J = 55,3 Гц), -117,20 (дд, J = 10,3, 7,4 Гц), -120,66–-125,07 (м).

720



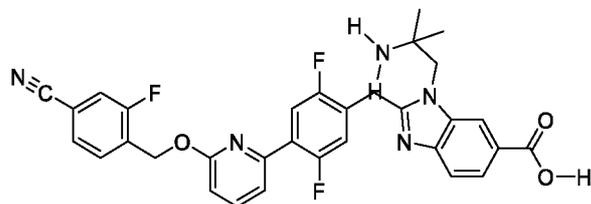
ES/MS  $m/z$  605,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,58 (дд,  $J = 1,3, 0,7$  Гц, 1H), 8,17 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,90–7,78 (м, 2H), 7,78–7,68 (м, 2H), 7,68 – 7,54 (м, 3H), 7,36 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,96 (дд,  $J = 8,2, 0,6$  Гц, 1H), 6,16 (тд,  $J = 56,2, 4,4$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,73 (д,  $J = 2,9$  Гц, 2H), 4,01–3,84 (м, 1H), 2,56–2,29 (м, 1H), 1,90–1,74 (м, 2H).

721



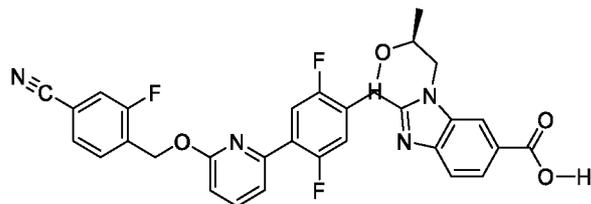
ES/MS  $m/z$  637,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,52 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,12 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 2H), 7,72 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,64 – 7,55 (м, 3H), 7,28 (дд,  $J = 11,3, 6,0$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,60 (т,  $J = 75,4$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,71 (д,  $J = 6,6$  Гц, 4H), 1,56 (с, 6H).

722



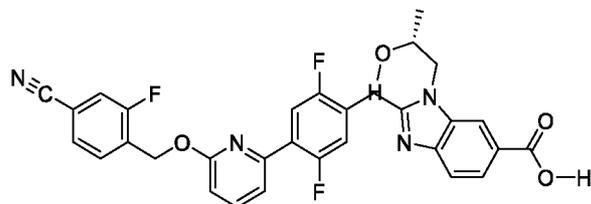
ES/MS  $m/z$  586,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,42 – 8,31 (м, 1H), 8,04 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,81 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,78 – 7,68 (м, 3H), 7,63 – 7,51 (м, 3H), 7,28 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,99 – 6,87 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,47 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,56 (с, 6H).

723



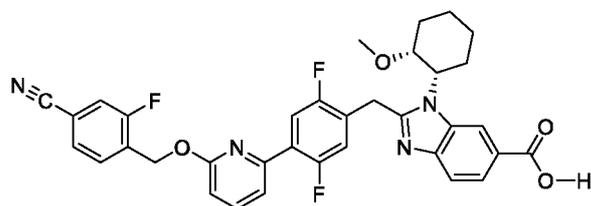
ES/MS  $m/z$  573,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,55 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,22 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,89–7,82 (м, 2H), 7,82–7,77 (м, 1H), 7,74 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,65 – 7,57 (м, 3H), 7,38 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,97 (дд,  $J = 8,2, 0,6$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,80 (д,  $J = 2,6$  Гц, 2H), 4,68 (дд,  $J = 14,8, 2,9$  Гц, 1H), 4,47 (дд,  $J = 14,9, 9,3$  Гц, 1H), 4,23 (ддд,  $J = 9,2, 6,2, 2,9$  Гц, 1H), 1,41 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3H).

724



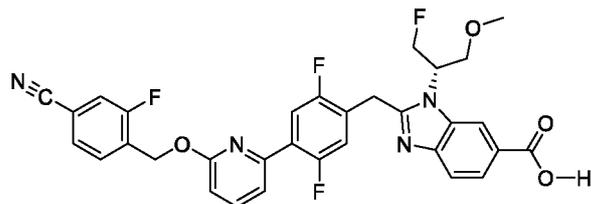
ES/MS  $m/z$  573,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,63–8,49 (м, 1H), 8,22 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,88–7,69 (м, 4H), 7,69–7,53 (м, 3H), 7,38 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,80 (д,  $J = 2,5$  Гц, 2H), 4,68 (дд,  $J = 14,8, 2,9$  Гц, 1H), 4,47 (дд,  $J = 14,8, 9,3$  Гц, 1H), 4,23 (ддд,  $J = 9,2, 6,2, 2,9$  Гц, 1H), 1,41 (д,  $J = 6,3$  Гц, 3H).

725



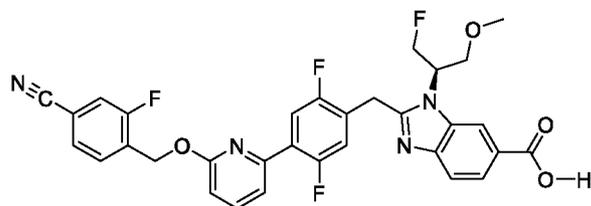
ES/MS  $m/z$  627,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,82 (с, 1H), 8,15 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,88 – 7,76 (м, 2H), 7,73 (дд,  $J = 11,4, 8,0$  Гц, 2H), 7,64 – 7,48 (м, 3H), 7,36 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,76 (т,  $J = 19,2$  Гц, 3H), 3,63–3,49 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 2,98–2,77 (м, 1H), 2,22 (д,  $J = 14,1$  Гц, 1H), 2,02 (д,  $J = 12,8$  Гц, 1H), 1,84 (д,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 1,75 (т,  $J = 13,7$  Гц, 1H), 1,61 (д,  $J = 13,0$  Гц, 3H).

726



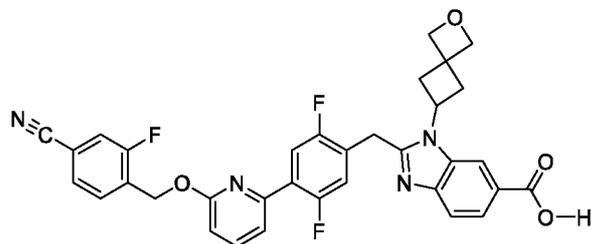
ES/MS  $m/z$  605,5; ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,59 (т,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 8,13 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,90–7,65 (м, 4H), 7,66–7,50 (м, 3H), 7,26 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,94 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,41 – 5,16 (м, 1H), 5,13 – 4,99 (м, 1H), 4,93 (дд,  $J = 10,6, 3,6$  Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,12 (дд,  $J = 10,5, 7,9$  Гц, 1H), 3,98 (дд,  $J = 10,5, 4,4$  Гц, 1H), 3,30 (с, 3H).

727



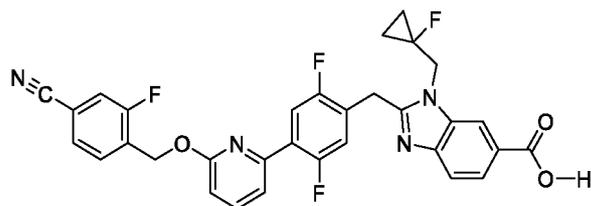
ES/MS  $m/z$  605,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,66 – 8,52 (м, 1H), 8,14 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,86 – 7,75 (м, 3H), 7,73 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,67 – 7,53 (м, 3H), 7,27 (дд,  $J = 11,4, 6,0$  Гц, 1H), 7,01 – 6,88 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,42 – 5,18 (м, 1H), 5,16 – 5,01 (м, 1H), 4,94 (дд,  $J = 10,6, 3,6$  Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,13 (дд,  $J = 10,5, 7,9$  Гц, 1H), 3,99 (дд,  $J = 10,5, 7,9$  Гц, 1H),  $J = 10,5, 4,5$  Гц, 1H), 3,31 (с, 3H).

728



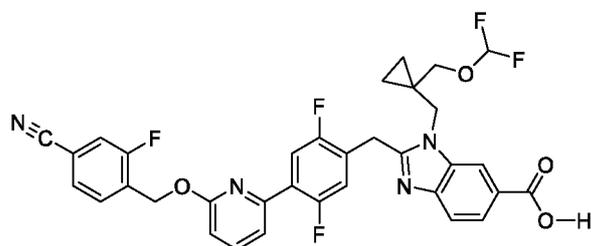
ES/MS  $m/z$  611,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,40 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,20 – 8,09 (м, 1H), 7,88 – 7,68 (м, 4H), 7,68 – 7,51 (м, 3H), 7,25 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,20 (п,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,76–4,53 (м, 3H), 3,19 (кд,  $J = 9,9, 2,2$  Гц, 2H), 3,12–2,98 (м, 2H).

729



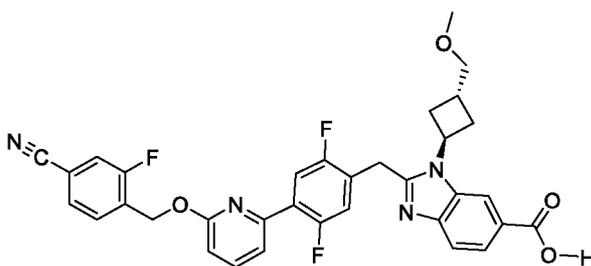
ES/MS  $m/z$  587,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,27–8,17 (м, 1H), 8,04 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,84–7,62 (м, 4H), 7,55–7,42 (м, 3H), 7,10 (дд,  $J = 11,3, 6,0$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,73 (д,  $J = 20,0$  Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 1,30 – 1,12 (м, 2H), 0,99 (тд,  $J = 8,5, 6,5$  Гц, 2H).

730



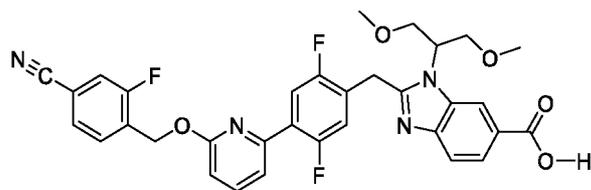
ES/MS  $m/z$  649,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,35 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,06 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,81–7,66 (м, 4H), 7,56–7,32 (м, 3H), 7,11 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,88 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,27 (т,  $J = 74,5$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,50 (д,  $J = 7,2$  Гц, 4H), 3,61 (с, 2H), 0,91–0,73 (м, 4H).

731



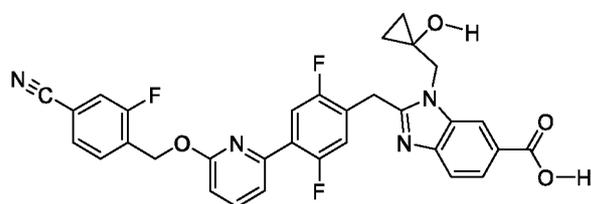
ES/MS  $m/z$  613,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,69 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,92 – 7,77 (м, 3H), 7,72 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,67–7,51 (м, 3H), 7,33 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,48 (р,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,63 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,25 – 3,02 (м, 2H), 2,90 (т,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 2,55 (ддт,  $J = 11,6, 8,8, 3,1$  Гц, 2H).

732



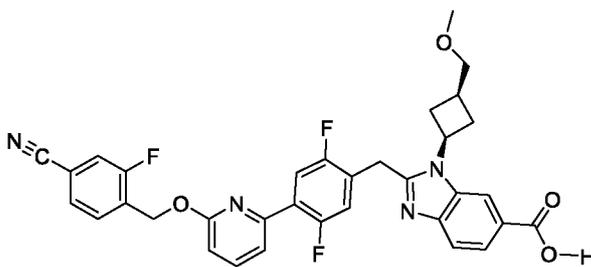
ES/MS  $m/z$  617,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,70 (т,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 3H), 7,72 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,64 – 7,51 (м, 3H), 7,31 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,22 (дт,  $J = 8,5, 4,2$  Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,14 (дд,  $J = 10,6, 8,3$  Гц, 2H), 3,93 (дд,  $J = 10,6, 4,1$  Гц, 2H), 3,30 (с, 6H).

733



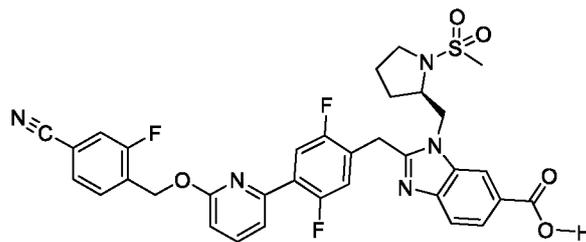
ES/MS  $m/z$  585,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,62–8,51 (м, 1H), 8,21 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,92–7,81 (м, 2H), 7,81–7,68 (м, 2H), 7,69 – 7,55 (м, 3H), 7,37 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 1,11–0,98 (м, 2H), 0,94 (д,  $J = 5,3$  Гц, 2H).

734



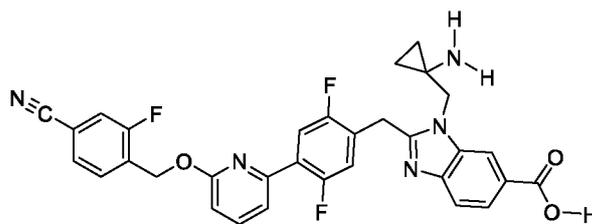
ES/MS  $m/z$  613,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  9,05 (с, 1H), 8,13 (дд,  $J = 8,6, 1,3$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,79 (дд,  $J = 10,9, 6,2$  Гц, 1H), 7,70 (дт,  $J = 21,5, 7,6$  Гц, 2H), 7,59 – 7,52 (м, 1H), 7,49 (дд,  $J = 7,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J = 9,3, 1,5$  Гц, 1H), 7,24–7,12 (м, 1H), 6,87 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,82–4,65 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,52 (д,  $J = 2,5$  Гц, 2H), 3,26 – 3,06 (м, 2H), 2,55 (к,  $J = 13,0, 10,0$  Гц, 4H).

735



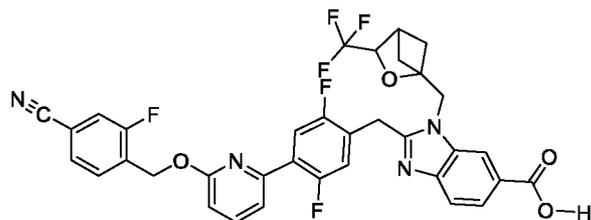
ES/MS  $m/z$  676,6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,57 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,24 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,96 – 7,81 (м, 2H), 7,74 (дд,  $J = 15,2, 8,0$  Гц, 2H), 7,67–7,52 (м, 3H), 7,47 (дд,  $J = 11,1, 6,1$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,83 – 4,58 (м, 3H), 4,39 – 4,22 (м, 1H), 3,59 (ддд,  $J = 11,2, 6,8, 4,7$  Гц, 1H), 3,49 (дт,  $J = 10,5, 7,3$  Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,29 (ддд,  $J = 16,6, 13,0, 7,1$  Гц, 2H), 2,18 – 2,00 (м, 2H).

736



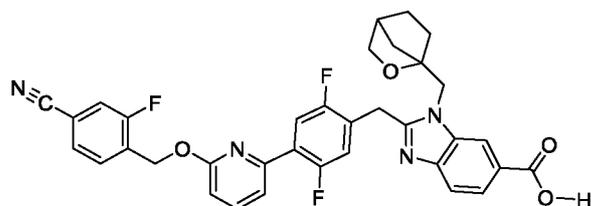
ES/MS  $m/z$  584,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,44–8,33 (м, 1H), 8,05 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,83 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,79–7,67 (м, 3H), 7,63 – 7,52 (м, 3H), 7,27 (дд,  $J = 11,4, 6,1$  Гц, 1H), 6,94 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,83 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), с, 2H), 4,50 (с, 2H), 1,17 (с, 4H).

737



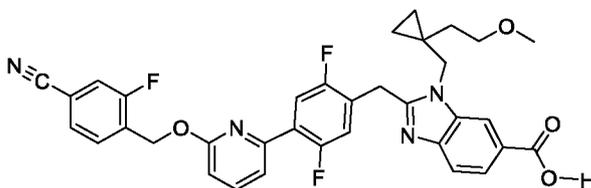
ES/MS  $m/z$  679,6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,56 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,93–7,79 (м, 2H), 7,79–7,70 (м, 2H), 7,60 (ддд,  $J = 11,5, 8,9, 1,5$  Гц, 3H), 7,32 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,96 (дд,  $J = 8,3, 0,7$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,34 (к,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 3,14 (к,  $J = 3,8, 3,1$  Гц, 1H), 2,31 (дд,  $J = 7,6, 3,3$  Гц, 1H), 2,11 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 1,82 (т,  $J = 9,7$  Гц, 1H), 1,67 (дд,  $J = 10,9, 7,7$  Гц, 1H).

738



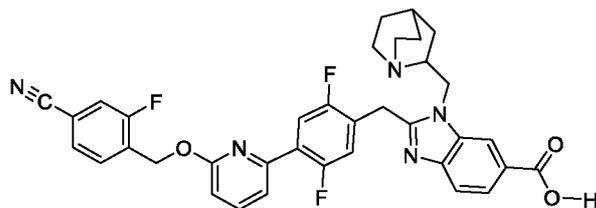
ES/MS  $m/z$  625,6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,55 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,90–7,67 (м, 4H), 7,67–7,51 (м, 3H), 7,31 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,04 – 4,91 (м, 2H), 4,79 (д,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 3,70 (дт,  $J = 6,1, 2,8$  Гц, 1H), 3,62 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 2,51 (с, 1H), 2,09 – 1,80 (м, 2H), 1,80–1,73 (м, 1H), 1,73–1,54 (м, 2H), 1,37 (д,  $J = 9,5$  Гц, 1H).

739



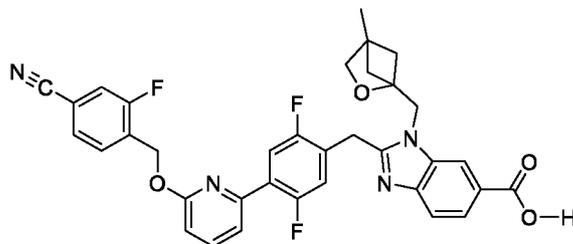
ES/MS  $m/z$  627,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,24 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,98 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,77–7,56 (м, 4H), 7,56–7,36 (м, 3H), 6,98 (дд,  $J = 11,3, 6,0$  Гц, 1H), 6,80 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,37 (д,  $J = 21,6$  Гц, 4H), 3,44 (т,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 1,58 (т,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 0,51 (д,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 0,41 (д,  $J = 5,1$  Гц, 2H).

740



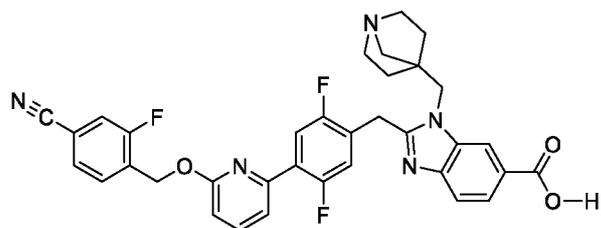
ES/MS  $m/z$  638,6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,44 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,07 (дд,  $J = 8,5, 1,5$  Гц, 1H), 7,83 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,80 – 7,67 (м, 3H), 7,67–7,54 (м, 3H), 7,32 (дд,  $J = 11,3, 6,1$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,02 – 4,90 (м, 1H), 4,64 – 4,41 (м, 2H), 4,23 (п,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 3,87 (к,  $J = 10,3$  Гц, 1H), 3,50 – 3,36 (м, 3H), 2,34–2,08 (м, 3H), 2,08–1,86 (м, 3H), 1,79 (дд,  $J = 13,4, 7,9$  Гц, 1H).

741



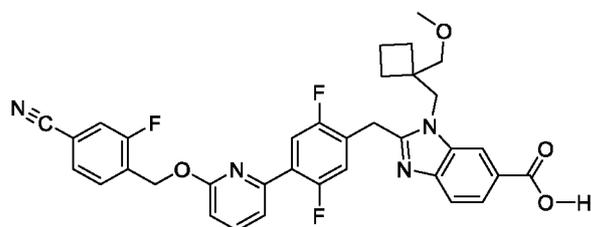
ES/MS  $m/z$  625,6;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,27 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,97–7,84 (м, 2H), 7,84–7,68 (м, 4H), 7,61 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 1,74 (дд,  $J = 4,3, 1,7$  Гц, 2H), 1,39 (дд,  $J = 4,4, 1,7$  Гц, 2H), 1,26 (дд,  $J = 4,4, 1,7$  Гц, 2H), с, 3H).

742



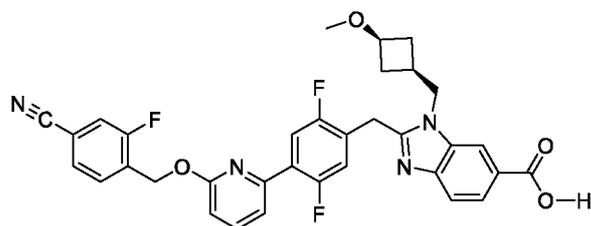
ES/MS  $m/z$  624,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,38 (дд,  $J = 1,4, 0,7$  Гц, 1H), 8,10 (дд,  $J = 8,5, 1,4$  Гц, 1H), 7,83 (дд,  $J = 8,3, 7,5$  Гц, 1H), 7,80 – 7,67 (м, 3H), 7,67 – 7,54 (м, 3H), 7,34 (дд,  $J = 11,3, 6,1$  Гц, 1H), 6,95 (дд,  $J = 8,3, 0,6$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,58–3,39 (м, 3H), 3,37 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,27–2,00 (м, 5H).

743



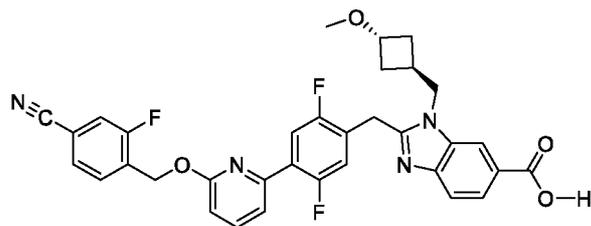
ES/MS  $m/z$  627,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,58 (дд,  $J = 1,5, 0,7$  Гц, 1H), 8,17 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,94–7,78 (м, 2H), 7,78–7,67 (м, 2H), 7,69 – 7,49 (м, 3H), 7,32 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,95 (дд,  $J = 8,2, 0,7$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,26–2,02 (м, 3H), 1,97 (ттд,  $J = 8,6, 5,0, 3,9, 2,1$  Гц, 3H).

744



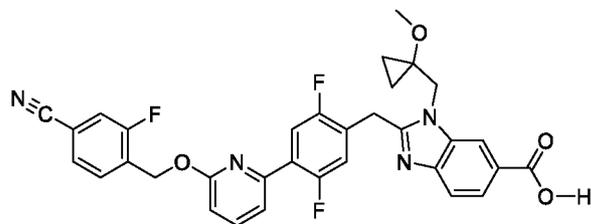
ES/MS  $m/z$  613,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,50 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,91–7,68 (м, 4H), 7,68–7,52 (м, 3H), 7,38 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,96 (дд,  $J = 8,3, 0,6$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,76 – 4,58 (м, 4H), 3,88 – 3,68 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,51–2,32 (м, 3H), 1,79 (тт,  $J = 8,0, 3,8$  Гц, 2H).

745



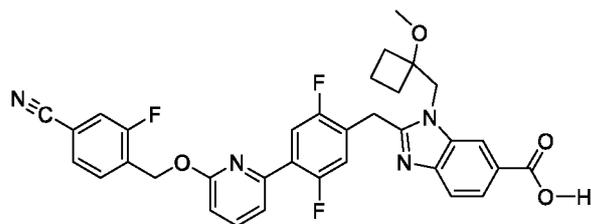
ES/MS  $m/z$  613,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,54 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,20 (дд,  $J = 8,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,96–7,68 (м, 4H), 7,68–7,47 (м, 3H), 7,39 (дд,  $J = 11,2, 6,0$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,77 – 4,60 (м, 4H), 4,19 (п,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,97 (тт,  $J = 9,1, 5,2$  Гц, 1H), 2,33–1,99 (м, 4H).

746



ES/MS  $m/z$  599,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,32 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,96–7,87 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,80–7,69 (м, 3H), 7,62 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,44 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,22 (с, 3H), 0,95–0,76 (м, 4H). ЯМР  $^{19}\text{F}$  (377 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -75,16, -115,91 (дд,  $J = 9,9, 6,3$  Гц), -121,04–123,78 (м).

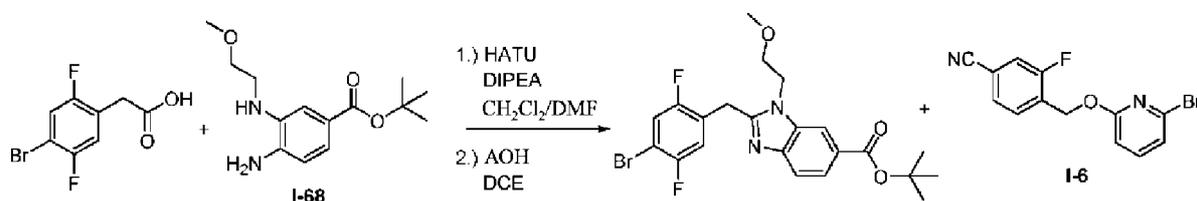
747



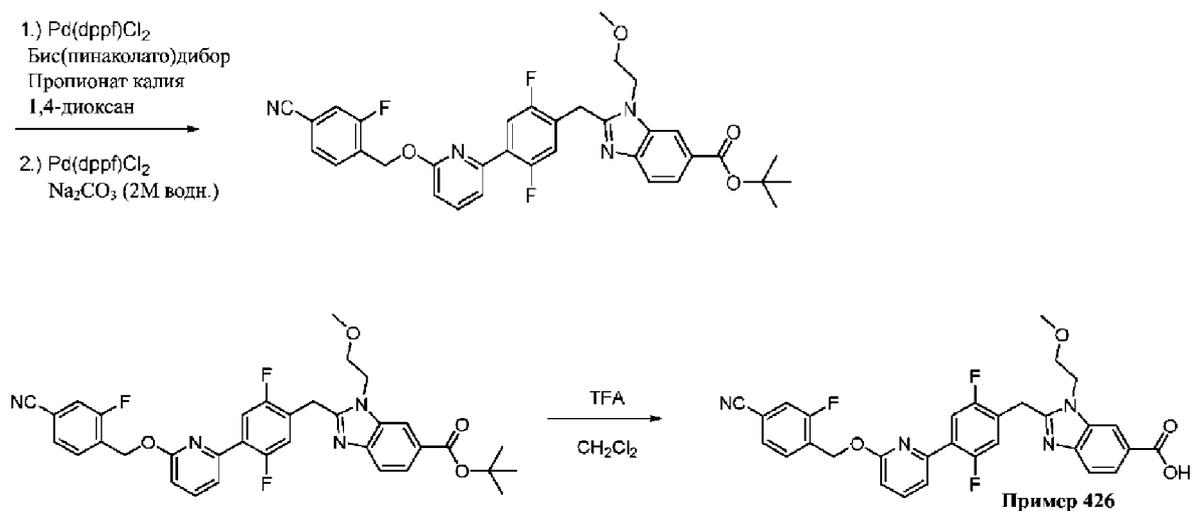
ES/MS  $m/z$  613,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,37 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,96–7,87 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,80–7,69 (м, 3H), 7,62 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,40–2,24 (м, 2H), 2,04–1,68 (м, 4H). ЯМР  $^{19}\text{F}$  (377 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  - 75,22, -115,92 (дд,  $J = 10,0, 6,1$  Гц), -119,52–-124,31 (м)

**Пример 426. 2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:**

**Способ 51**



1.)  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$   
Бис(пинаcolato)дибор  
Пропионат калия  
1,4-диоксан  
2.)  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$   
 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2M водн.)



5

**Трет-бутил 2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбокситертибутилат К раствору трет-бутил-4-амино-3-(2-**

метоксиэтиламино) бензоата (**I-68**) (10,7г, 40,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) и DMF (100 мл) при 0 °С добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (НАТУ) (19,8г, 52,2 ммоль) и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил) уксусную кислоту (13,1г, 52,2 ммоль) с последующим добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина (21  
5 мл, 121 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 часов. Смесь разводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) и промывали 50% водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 100 мл), насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (1x 100 мл) и соевым раствором (1x 100 мл). Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (100 мл) и  $\text{AcOH}$  (30 мл). Смесь  
10 перемешивали при 70 °С в течение 4 часов. Смесь подвергали сухой загрузке на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (15–50%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 481,9 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,18 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,5 Гц, 1H), дд, J = 8,8, 5,7 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,8, 6,3 Гц, 1H), 4,55 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,42 (с,  
15 2H), 3,73 (т, Дж = 5,0 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 1,65 (с, 9H).

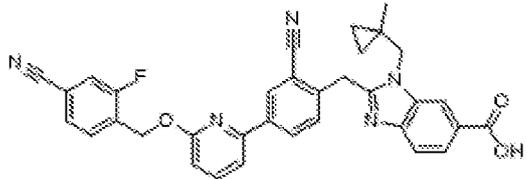
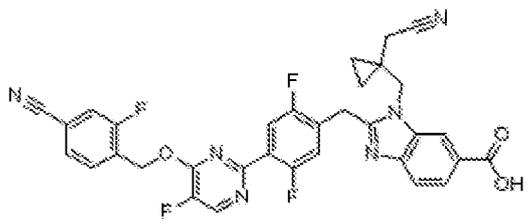
**Трет-бутил 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** К 250 мл RBF добавляли трет-бутил 2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (4г, 8,31 ммоль), пропионат калия (2,8г, 2,49 ммоль), бис  
20 (пинаколато) дибора (2,43г, 9,56 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II) (616 мг, 0,831 ммоль) и диоксан (50 мл). Полученную смесь дегазировали путем барботирования аргона под жидкостью в течение 5 минут, после чего колбу оснащали обратным холодильником и перемешивали при 110 °С в течение 90 минут. После охлаждения флакон открывали и к смеси добавляли 4-((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (**I-6**) (2,18г, 9,14 ммоль), 1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия (II) (185 мг, 0,25 ммоль) и карбонат натрия (2 М водн. раствор, 8,3 мл, 16,6 ммоль) и воду (8 мл). Полученную смесь дегазировали путем барботирования аргона ниже поверхности жидкости в течение 1 минуты, после чего RBF герметизировали и помещали в реактор нагрева 90 °С в течение 1 часа. После завершения реакции смесь  
30 охлаждали до комнатной температуры и разводили  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Смесь промывали водой (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (1 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток загружали в сухое вещество на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (15–50%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением указанного в  
35 заголовке соединения в виде смеси 1:1 с пинаколом. ES/MS: 629,5 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400

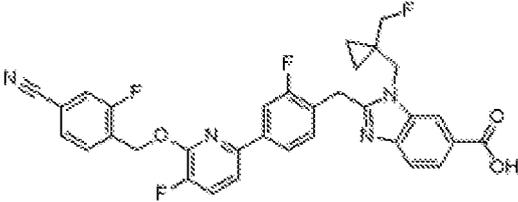
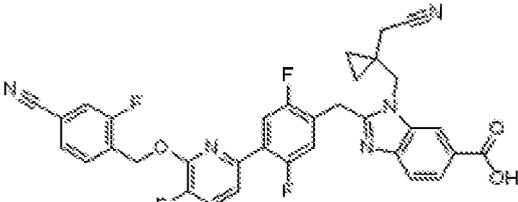
МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (дд, J = 1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,96 – 7,86 (м, 2H), 7,82 – 7,70 (м, 4H), 7,59 (дд, J = 8,4, 0,6 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,58 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 1,58 (с, 9H).

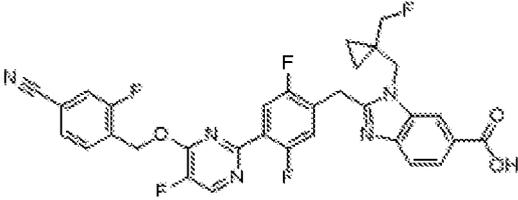
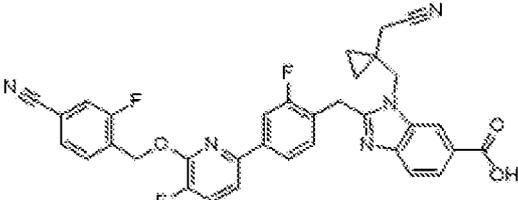
5                            **2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 426):** К раствору трет-бутил 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (соотношение 1:1 с пиколом) (5,32г, 7,12 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) добавляли TFA (5 мл) и полученный  
10    раствор перемешивали при 45 °С в течение 4 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (12 мл). Смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA). Объединенные фракции замораживали и помещали на лиофилизатор с получением конечного соединения примера 426 (трифторацетатная соль). ES/MS: 573,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,58–  
15    8,54 (м, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,89–7,68 (м, 4H), 7,65–7,54 (м, 3H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,3, 0,6 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,85 (дд, J = 5,4, 4,4 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).

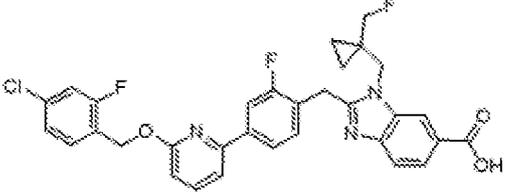
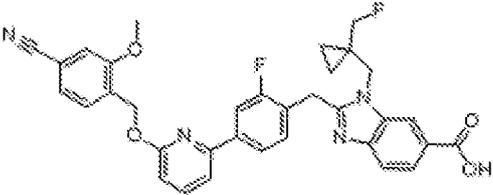
**Пример 117, 133, 134, 153, 161, 162, 352, 367, 399, 409, 416, 417, 429-433, 441, 442, 586, 605 и 748-753. Соединения, полученные способом 51**

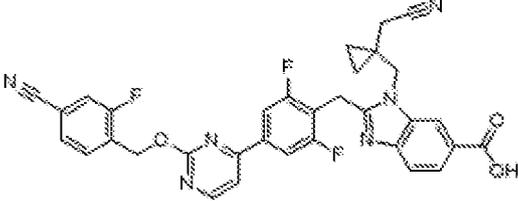
20                            Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 51, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
117	 <p>2-(2-циано-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил) бензил)-1-(1-метилциклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 572,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,26 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,61 (дд, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 1H), 7,81 (дд, J = 13,5, 7,3 Гц, 2H), 7,72–7,55 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 6,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 1,18 (с, 3H), 0,90–0,86 (м, 2H), 0,66–0,48 (м, 2H).</p>
133	 <p>2-(4-(4-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 627,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64–8,58 (м, 2H), 8,25–8,15 (м, 1H), 7,92 (дд, J = 10,3, 6,1 Гц, 1H), 7,81–7,73 (м, 2H), 7,67 – 7,57 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 10,7, 6,0 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,76 (д, J = 10,9 Гц, 4H), 2,63 (с, 2H), 1,04 – 0,96 (м, 2H), 0,95–0,83 (м, 2H).</p>

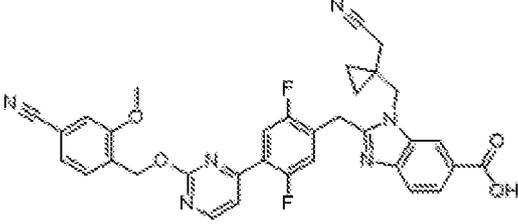
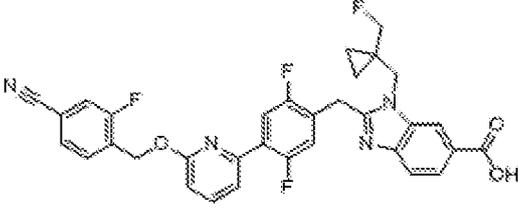
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>134</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 601,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,79 (шир. с, 1H), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,0, 1,5 Гц, 1H), 7,88–7,72 (м, 6H), 7,69 (дд, J = 8,3, 2,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 0,87–0,78 (м, 2H), 0,78–0,67 (м, 2H).</p>
<p><b>153</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 626,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 10,3, 8,2 Гц, 1H), 7,84 – 7,70 (м, 4H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 8,0, 2,8 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 9,9, 7,7 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 2,68 (с, 2H), 0,78–0,67 (м, 4H).</p>

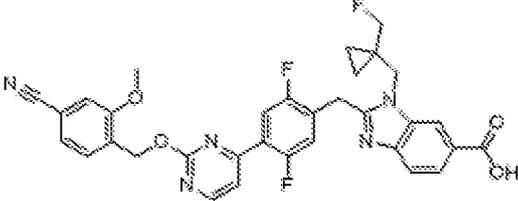
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>161</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(4-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 620,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,3, 6,2 Гц, 1H), 7,81–7,72 (м, 2H), 7,67–7,57 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 10,7, 6,0 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,75 (д, J = 8,4 Гц, 4H), 4,29 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 1,12–0,98 (м, 2H), 0,90–0,86 (м, 2H).</p>
<p><b>162</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 608,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,92–7,81 (м, 2H), 7,80–7,71 (м, 2H), 7,67–7,51 (м, 5H), 5,71 (с, 2H), 4,77 (д, J = 9,2 Гц, 4H), 2,62 (с, 2H), 1,07–0,96 (м, 2H), 0,95–0,82 (м, 2H).</p>

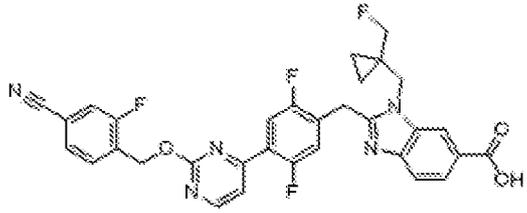
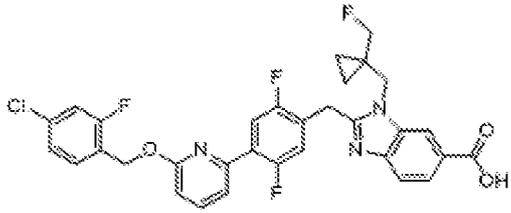
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>352</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 592,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 4,9, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,90–7,81 (м, 2H), 7,71 – 7,58 (м, 3H), 7,53 – 7,44 (м, 2H), 7,33 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,20 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 0,95–0,81 (м, 2H), 0,79–0,69 (м, 2H).</p>
<p><b>367</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 595,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94–7,81 (м, 4H), 7,65 (дд, J = 7,9, 5,8 Гц, 2H), 7,60–7,53 (м, 2H), 7,51 – 7,40 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,19 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 0,90–0,81 (м, 2H), 0,77–0,70 (м, 2H).</p>

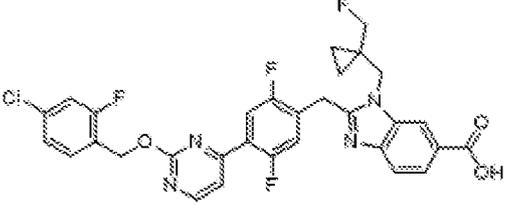
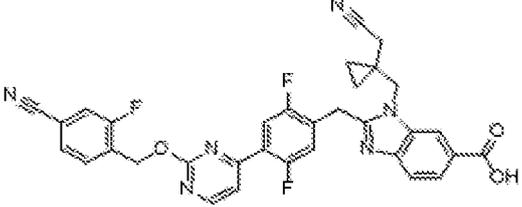
Пример	Структура/название/характеристика
399	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,6-дифторбензил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 609,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,09–7,86 (м, 4H), 7,87–7,71 (м, 3H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 2,70 (с, 2H), 0,75 (с, 4H).</p>

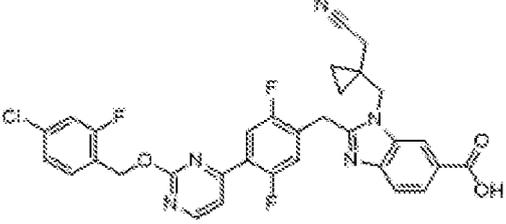
Пример	Структура/название/характеристика
<p data-bbox="245 533 296 562">409</p>	<div data-bbox="611 304 1129 510" style="text-align: center;"> </div> <p data-bbox="357 551 1385 860">2-(4-(6-(4-циано-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(фторметил)циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 613,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,62–8,56 (м, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,89–7,73 (м, 3H), 7,62–7,53 (м, 2H), 7,40 – 7,30 (м, 3H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,78 – 4,71 (м, 4H), 4,24 (д, J = 48,7 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 1,09–1,00 (м, 2H), 0,94–0,86 (м, 2H).</p>
<p data-bbox="245 1205 296 1234">416</p>	<div data-bbox="619 965 1121 1193" style="text-align: center;"> </div> <p data-bbox="357 1234 1385 1543">2-(4-(6-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 617,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,32 (с, 1H), 7,92–7,80 (м, 3H), 7,68–7,58 (м, 2H), 7,57–7,42 (м, 3H), 7,33 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 2,69 (с, 2H), 0,79 – 0,65 (м, 4H).</p>

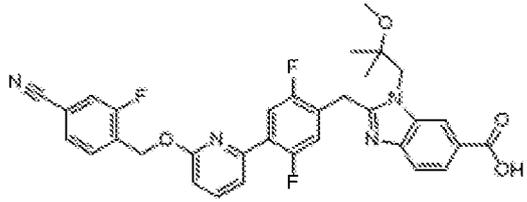
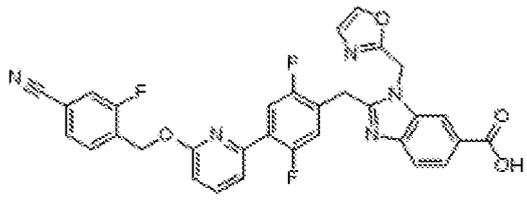
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>417</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-(4-циано-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 621,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,1, 6,3 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,50 (м, 5H), 7,46 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,68 (с, 2H), 0,76–0,69 (м, 4H).</p>
<p><b>429</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 601,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,56 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,87–7,71 (м, 4H), 7,67–7,55 (м, 3H), 7,34 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,76 – 4,68 (м, 4H), 4,24 (д, J = 48,6 Гц, 2H), 1,04 – 0,95 (м, 2H), 0,95 – 0,84 (м, 2H).</p>

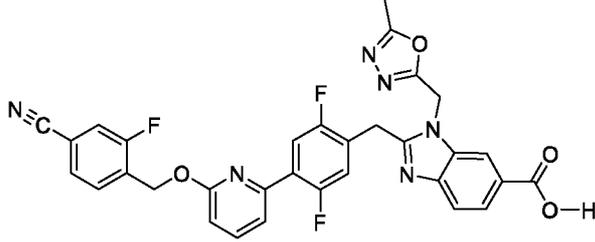
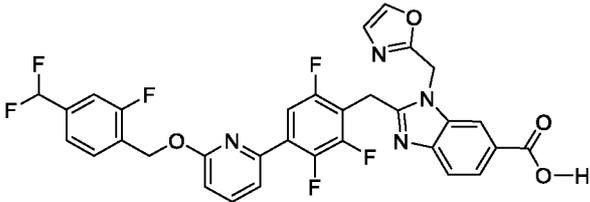
Пример	Структура/название/характеристика
430	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-(4-циано-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(фторметил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 614,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,2, 6,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,55 (м, 4H), 7,51 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,19 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 0,89 – 0,78 (м, 2H), 0,78 – 0,70 (м, 2H).</p>

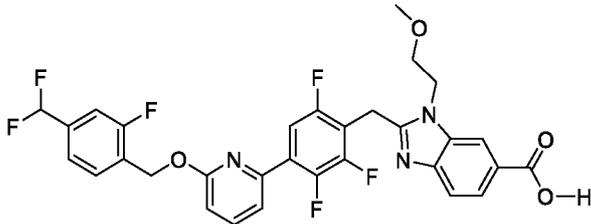
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>431</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 602,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99–7,85 (м, 2H), 7,85–7,74 (м, 3H), 7,67 – 7,58 (м, 2H), 7,51 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,18 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 0,88–0,78 (м, 2H), 0,78–0,67 (м, 2H).</p>
<p><b>432</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 610,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,49 – 8,44 (м, 1H), 8,11 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,60–7,49 (м, 2H), 7,34–7,18 (м, 3H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,68–4,62 (м, 4H), 4,21 (д, J = 48,7 Гц, 2H), 1,02–0,93 (м, 2H), 0,89–0,79 (м, 2H).</p>

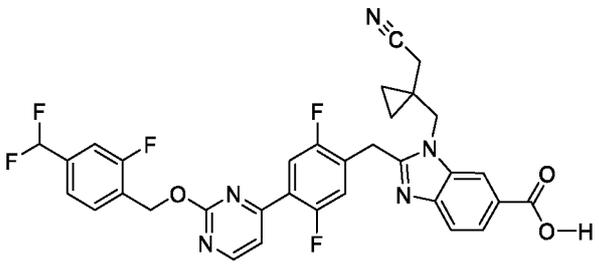
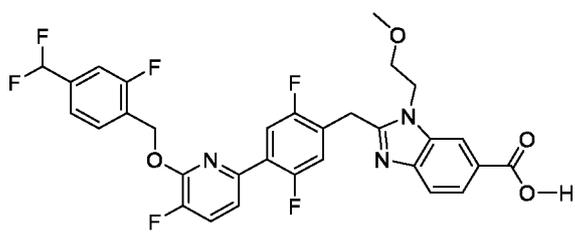
Пример	Структура/название/характеристика
433	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 611,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,71 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,16 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 10,4, 6,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 5,8 Гц, 1H), 7,27 (т, J = 9,3 Гц, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,76 – 4,59 (м, 4H), 4,23 (д, J = 48,7 Гц, 2H), 1,09 – 0,97 (м, 2H), 0,91 – 0,76 (м, 2H).</p>
441	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 609,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,79 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98–7,87 (м, 2H), 7,85–7,72 (м, 3H), 7,69 – 7,58 (м, 2H), 7,54 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 2,68 (с, 2H), 0,77 – 0,69 (м, 4H).</p>

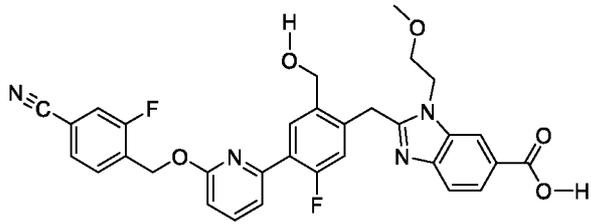
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>442</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 618,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,78 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,2, 6,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 1,5 Гц, 1H), дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,69–7,58 (м, 3H), 7,58–7,48 (м, 2H), 7,36 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 2,68 (с, 2H), 0,78-0,68 (м, 4H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>586</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 601,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,59 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89–7,69 (м, 4H), 7,64–7,54 (м, 3H), 7,32 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,64 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), с, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,35 (с, 6H).</p>
<p><b>605</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксазол -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 596,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98–7,81 (м, 3H), 7,80–7,60 (м, 4H), 7,51 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,48 (с, 2H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
748	 <p>ES/MS MH<sup>+</sup> 611,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,08 – 7,81 (м, 5H), 7,75 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,49 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,72 (с, 3H). Мультиплетный отчет <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74,51, -75,70, -115,88 (дд, J = 9,9, 6,0 Гц), -122,34 (д, J = 62,7 Гц).</p>
749	 <p>ES/MS MH<sup>+</sup> 639,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,73 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J = 10,3, 5,7, 2,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 15,7, 9,1 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,06 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,58 (с, 2H), 4,55 (с, 2H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO) δ -75,33, -110,78 (д, J = 55,7 Гц), -117,16 (дд, J = 10,2, 7,5 Гц), -118,20 – -125,45 (м), -137,51 (г, J = 21,4 Гц), -146,76.</p>

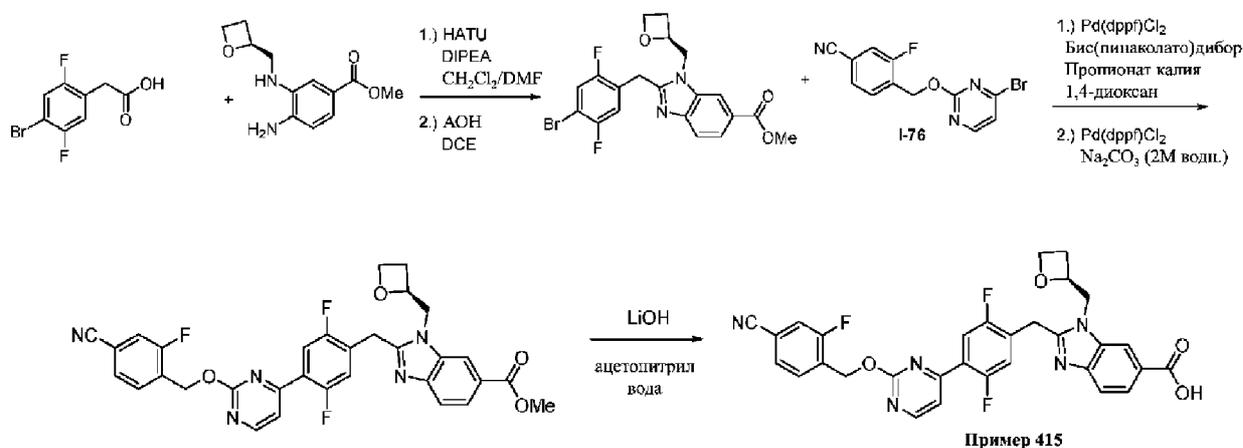
Пример	Структура/название/характеристика
750	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS MH<sup>+</sup> 616,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00–7,89 (м, 1H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,77–7,64 (м, 2H), 7,62 – 7,52 (м, 2H), 7,53 – 7,40 (м, 2H), 7,06 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,67 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,73 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO) δ - 75,27, -110,79 (д, J = 55,7 Гц), -117,17 (дд, J = 10,3, 7,4 Гц), -119,48 (т, J = 12,8 Гц), -137,49 (д, J = 21,5 Гц), -146,79.</p>

Пример	Структура/название/характеристика
751	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS MH<sup>+</sup> 634,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,79 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,2, 6,2 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,58 (м, 2H), 7,58 – 7,37 (м, 3H), 7,07 (т, J = 55,6 Гц, 1H)), 5,61 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 2,69 (с, 2H), 0,83–0,65 (м, 4H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO) δ - 75,24, -110,86 (д, J = 55,7 Гц), -117,06 (дд, J = 10,3, 7,4 Гц), -117,45 – - 121,41 (м), -121,54 (ддд, J = 17,2, 10,2, 6,1 Гц).</p>
752	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 616,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,81 (м, 2H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 – 7,45 (м, 3H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,1 Гц), 2H), 4,49 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
753	 <p>ES/MS m/z 585,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,95 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (ддд, J = 7,4, 4,1, 2,6 Гц, 2H), 7,73 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,35 (с, 1H), 4,57 (д, J = 3,8 Гц, 4H), 4,45 (с, 2H), 3,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H).</p>

**Пример 415. (S)-2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 52**



5

**Метил (S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** К раствору 2-(4-бром-2,5-дифторфенил) уксусной кислоты (237 мг, 0,94 ммоль), метил (S)-4-амино-3-(оксетан-2-илметил)амино) бензоата (200 мг, 0,79 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU) (241 мг, 0,63 ммоль) в DCM (8 мл) и DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0,69 мл, 3,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разводили EtOAc (50 мл). Смесь промывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (2x 10 мл) и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (1x 10 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>,

10

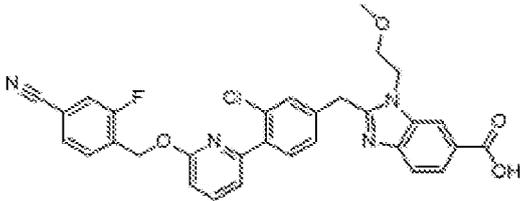
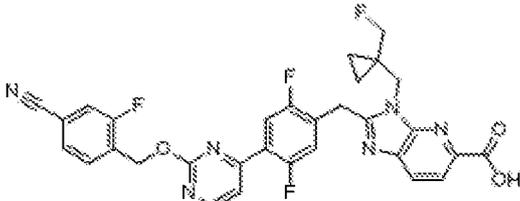
5 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (4 мл) и AcOH (2 мл). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Смесь концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/Hex) для получения

**Метил (S)-2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиримидин -4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** раствор метил (S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (150 мг, 0,33 ммоль), бис(пинаколато)дибора (110 мг, 0,43 ммоль),  
10 пропionato калия (112 мг, 1,0 ммоль) и [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия (II) (37 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) дегазировали путем барботирования аргона в течение 30 секунд, затем нагревали в герметичной пробирке при 110 °С в течение 45 минут. Смесь охлаждали, затем 2M водный карбонат натрия (330 мкл, 0,67 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II) (18 мг, 0,025  
15 ммоль) и 4-((4-бромпиримидин-2-ил) окси) метил)-3-фторбензонитрил (I-76) (109 мг, 0,35 ммоль) добавляли. Флакон закрывали, затем нагревали в герметичной пробирке при 90 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждали и непосредственно добавляли в колонку для загрузки с диоксидом кремния. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/Hex) для получения требуемого продукта. ES/MS: 600,2  
20 (M+H<sup>+</sup>).

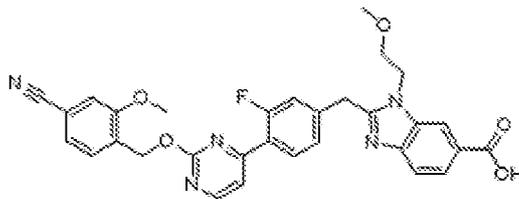
**(S)-2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 415):** К раствору метил (S)-2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (137  
25 мг, 0,230 ммоль) в ацетонитриле (1,50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (14,4 мг, 0,34 ммоль), растворенный в воде (1 мл). Смесь нагревали в герметичной пробирке при 100 °С в течение 3 минут. Охлажденную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0,1% TFA) с получением продукта из примера 415 в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 586,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (д, J =  
30 5,1 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,98–7,89 (м, 2H), 7,87–7,73 (м, 3H), 7,68 – 7,60 (м, 2H), 7,51 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,09 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,81 (дд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,73 – 4,44 (м, 4H), 4,37 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,64 (м, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,3, 9,0, 6,9 Гц, 1H).

**Пример 101, 106, 109-111, 119-121, 124-128, 130-132, 154, 164-169, 286, 304, 314, 349, 368, 408, 412, 413, 420, 427, 428, 440, 443-445, 448-451, 501, 541, 600, 754-801. Соединения, полученные способом 52**

5 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 52, включают следующие примеры.

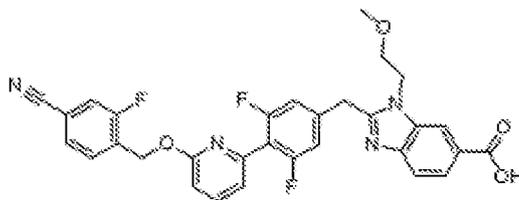
Пример	Структура/название/характеристика
101	 <p>2-(3-хлор-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 571,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,96 (с, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97–7,82 (м, 3H), 7,77–7,67 (м, 3H), 7,62–7,50 (м, 2H), 7,43 (дд, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,64 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,65 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).</p>
106	 <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS m/z 603,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,4, 6,2 Гц, 1H), 7,80 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73–7,57 (м, 3H), 7,36 (дд, J = 11,4, 5,9 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,36 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 1,18 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 0,77–0,68 (м, 2H).</p>

109

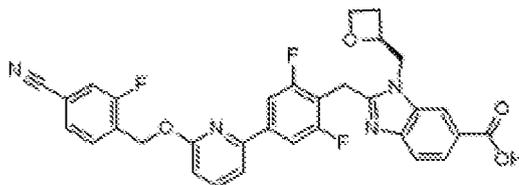


2-(4-(2-((4-циано-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 568,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,67 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,15 (к, J = 8,3 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 0H), 7,63 (дд, J = 10,8, 6,5 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 21,7, 12,6 Гц, 2H), 5,62 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,76 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 3,31–3,27 (м, 3H).

110

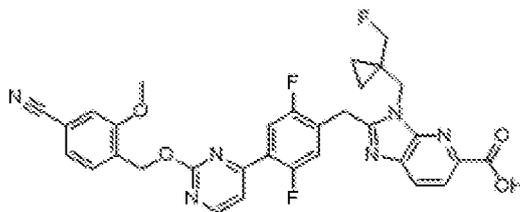


2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-3,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 573,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,46 (с, 1H), 8,15 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,4, 7,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 8,8, 3,8 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,71 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,79 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).



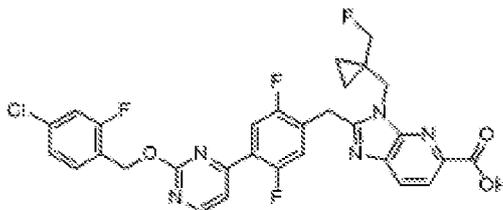
(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  585,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,26 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,95 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,83 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,77 – 7,69 (м, 3H), 7,62 (дд,  $J = 9,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,58 (д,  $J = 8,1$  Гц, 3H), 6,92 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,26 (тд,  $J = 7,4, 4,8$  Гц, 1H), 4,79 (д,  $J = 6,6$  Гц, 0H), 4,75 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 4,70–4,56 (м, 3H), 4,53 (с, 1H), 4,46 (дт,  $J = 9,2, 6,3$  Гц, 1H), 2,82 (дкв,  $J = 11,4, 7,6$  Гц, 1H), 2,52 (дкв,  $J = 11,5, 7,4$  Гц, 1H).

119

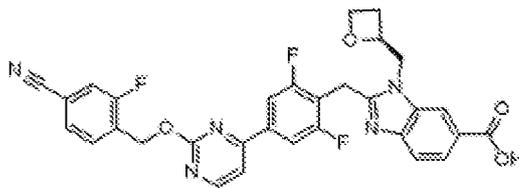


2-(4-(2-(4-циано-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3Н-имидазо [4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  615,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,70 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,95 (дд,  $J = 10,4, 6,1$  Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,40 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,36 (к,  $J = 5,5, 5,1$  Гц, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,36 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 1,18 (д,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 0,74 (с, 2H).

120

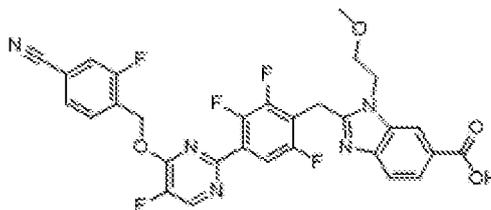


2-(4-(2-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3Н-имидазо [4,5-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  612,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,69 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,01 (дд,  $J = 10,3, 6,2$  Гц, 1H), 7,66 (дд,  $J = 5,3, 1,7$  Гц, 1H), 7,61 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,37 (дд,  $J = 11,4, 5,9$  Гц, 1H), 7,33 – 7,22 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,37 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 1,19 (т,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 0,75 (д,  $J = 5,7$  Гц, 2H).



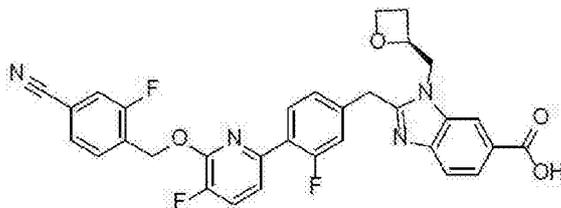
(S)-2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  586,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,71 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,75 – 7,58 (м, 4H), 5,71 (с, 2H), 5,29 (кд,  $J = 7,2, 2,4$  Гц, 1H), 4,93 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,86–4,75 (м, 2H), 4,76–4,63 (м, 1H), 4,52 (дт,  $J = 9,2, 6,0$  Гц, 1H), 2,87 (дтд,  $J = 11,5, 8,2, 6,1$  Гц, 1H), 2,65 – 2,45 (м, 1H).

124



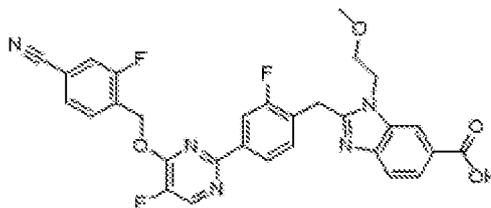
2-(4-(4-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  610,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,89 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,00 – 7,93 (м, 1H), 7,86 – 7,74 (м, 4H), 7,57 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,68–4,62 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,72 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,24 (с, 3H).

125



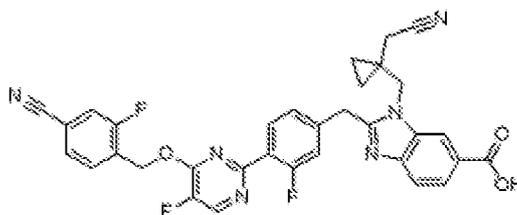
(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  585,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,32 (с, 1H), 7,96–7,91 (м, 1H), 7,90–7,81 (м, 3H), 7,80–7,72 (м, 2H), 7,67 (д,  $J = 8,5$  Гц), 1H), 7,51 – 7,44 (м, 1H), 7,38 – 7,27 (м, 2H), 5,65 (с, 2H), 5,05 – 4,96 (м, 1H), 4,78 (дд,  $J = 15,4, 7,3$  Гц, 1H), 4,67–4,59 (м, 1H), 4,58–4,45 (м, 3H), 4,42–4,33 (м, 1H), 2,75–2,62 (м, 1H), 2,45–2,29 (м, 1H).

126



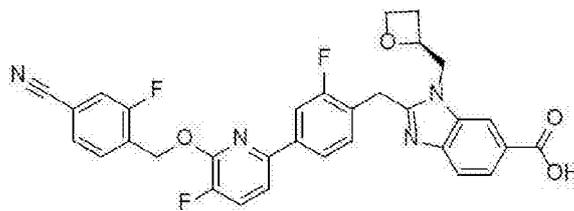
2-(4-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  574,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,78 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,12 (дд,  $J = 8,0, 1,6$  Гц, 1H), 8,06 (дд,  $J = 11,1, 1,7$  Гц, 1H), 7,96 (дд,  $J = 9,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,88 – 7,80 (м, 2H), 7,77 (дд,  $J = 7,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,62 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,49 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,61 (т,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,66 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).

127



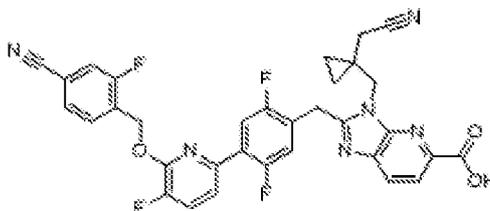
2-(4-(4-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  609,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,81 (д,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 8,35 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,01 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J = 9,9, 1,4$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,84 – 7,74 (м, 2H), 7,69 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,47 – 7,36 (м, 1H), 7,33 (дд,  $J = 8,1, 1,6$  Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,56 (с, 4H), 2,69 (с, 2H), 0,79 – 0,60 (м, 4H).

128

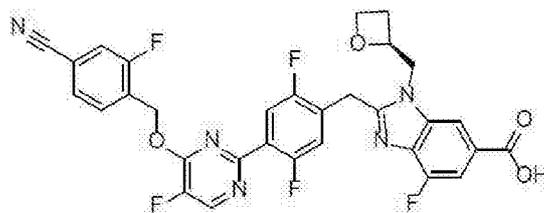


(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  585,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,31 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J = 10,1, 1,5$  Гц, 1H), 7,89 – 7,66 (м, 7H), 7,62 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,45 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,10–5,00 (м, 1H), 4,78 (дд,  $J = 15,6, 7,2$  Гц, 1H), 4,71–4,44 (м, 4H), 4,42–4,32 (м, 1H), 2,77–2,66 (м, 1H), 2,45–2,29 (м, 1H).

130

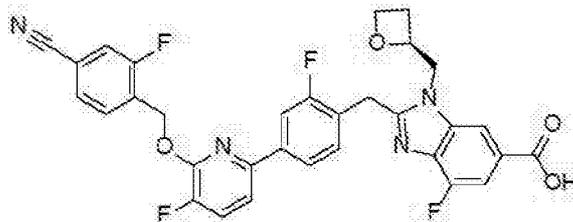


2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  627,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,08 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J = 10,1, 1,4$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J = 10,3, 8,2$  Гц, 1H), 7,82–7,69 (м, 3H), 7,59–7,53 (м, 1H), 7,48 (дд,  $J = 11,3, 6,3$  Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,51 (д,  $J = 4,1$  Гц, 4H), 2,78 (с, 2H), 1,09–1,02 (м, 2H), 0,72–0,64 (м, 2H).



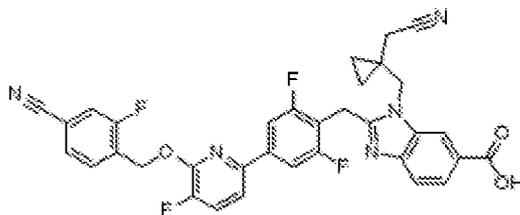
(S)-2-(4-(4-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  622,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,83 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,95 (дд,  $J = 9,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,89 – 7,73 (м, 3H), 7,48 (дд,  $J = 11,6, 1,2$  Гц, 1H), 7,40 (дд,  $J = 11,1, 6,0$  Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,06 (кд,  $J = 6,9, 2,8$  Гц, 1H), 4,74 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,61 (дд,  $J = 15,5, 2,8$  Гц, 1H), 4,57 – 4,42 (м, 3H), 4,34 (дт,  $J = 9,1, 5,9$  Гц, 1H), 2,74–2,64 (м, 1H), 2,43–2,35 (м, 1H).

132



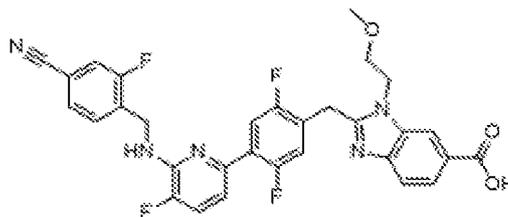
(S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  603,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,10 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J = 10,0, 1,5$  Гц, 1H), 7,89 – 7,66 (м, 6H), 7,49 (дд,  $J = 11,5, 1,2$  Гц, 1H), 7,43 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,04 (кд,  $J = 6,9, 2,7$  Гц, 1H), 4,74 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,60 (дд,  $J = 15,6, 2,8$  Гц, 1H), 4,56 – 4,39 (м, 3H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,75 – 2,64 (м, 1H), 2,43 – 2,32 (м, 1H).

154



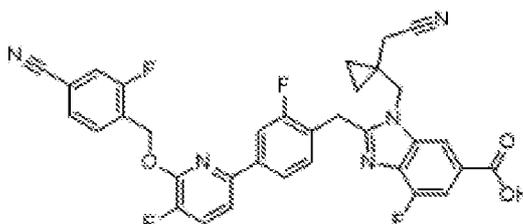
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1-((1-цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  626,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,30 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J = 10,0, 1,5$  Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J = 10,1, 8,2$  Гц, 1H), 7,84 – 7,73 (м, 6H), 7,57 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 2,70 (с, 2H), 0,80–0,67 (м, 4H).

164



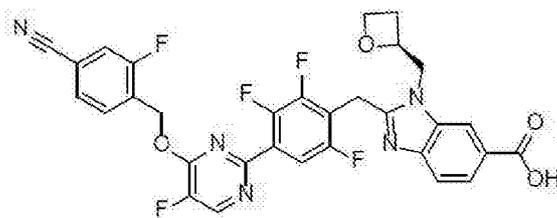
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) амино)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  590,2; ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,28 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,90–7,79 (м, 2H), 7,71–7,61 (м, 3H), 7,59–7,46 (м, 2H), 7,39 (дд,  $J = 10,8, 6,5$  Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J = 11,6, 6,1$  Гц, 1H), 7,11 – 7,04 (м, 1H), 4,70 (д,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 4,63 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,67 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,19 (с, 3H).

165



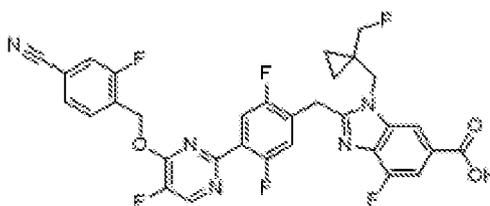
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил) метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  626,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,16 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J = 10,0, 1,5$  Гц, 1H), 7,87 – 7,74 (м, 5H), 7,70 (дд,  $J = 8,2, 2,8$  Гц, 1H), 7,55–7,43 (м, 2H), 5,71 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 2,66 (с, 2H), 0,77–0,66 (м, 4H).

166



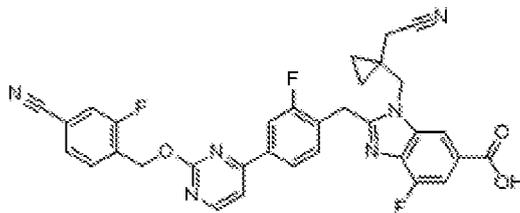
(S)-2-(4-(4-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  622;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,88 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,96 (дд,  $J = 9,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,86 – 7,73 (м, 4H), 7,53 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,19–5,05 (м, 1H), 4,78 (дд,  $J = 15,8, 6,7$  Гц, 1H), 4,70–4,61 (м, 2H), 4,57–4,46 (м, 2H), 4,34 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,79–2,69 (м, 1H), 2,43–2,36 (м, 1H).

167



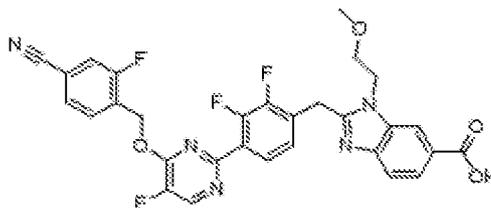
2-(4-(4-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  638,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,84 (д,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,95 (дд,  $J = 10,0, 1,5$  Гц, 1H), 7,88–7,78 (дд,  $J = 10,0, 1,5$  Гц, 1H), м, 2H), 7,76 (дд,  $J = 7,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,51 (дд,  $J = 11,3, 1,2$  Гц, 1H), 7,43 (дд,  $J = 11,1, 6,1$  Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 0,89–0,80 (м, 2H), 0,74–0,69 (м, 2H).

168



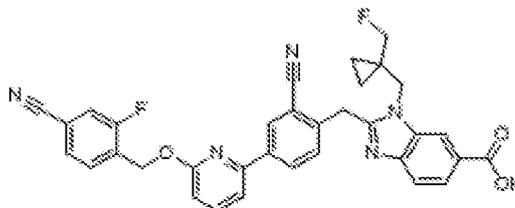
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS 609,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,74 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,08 – 8,01 (м, 2H), 7,94 (дд, J = 10,0, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,81–7,71 (м, 2H), 7,57 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,3, 1,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 2,66 (с, 2H), 0,77–0,66 (м, 4H).

169

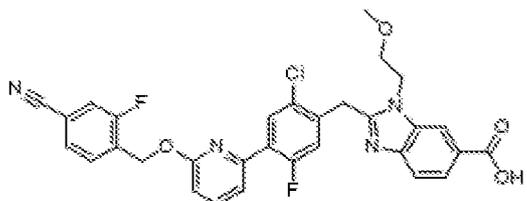
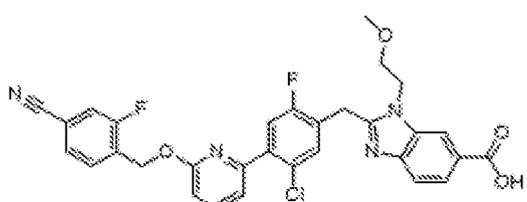


2-(4-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2,3-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота; ES/MS  $m/z$  592,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,85 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99–7,92 (м, 1H), 7,88–7,73 (м, 4H), 7,60 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,29 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,64 – 4,57 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,68 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).

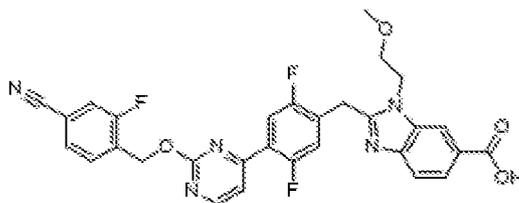
286



2-(2-циано-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота; ES/MS  $m/z$  590,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,57 (с, 2H), 8,88 (с, 1H), 8,38 – 7,61 (м, 8H), 6,96 (с, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,27 (д,  $J = 48,7$  Гц, 2H), 1,76 (с, 1H), 1,24 (с, 1H), 0,99 (д,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 0,75 (с, 2H).

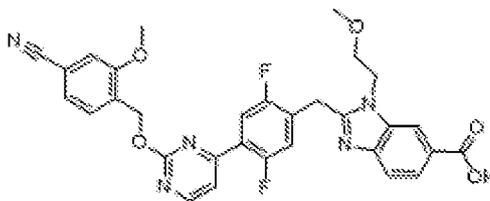
<p><b>304</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(2-хлор-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-5-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 589,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,37 (с, 1H), 8,15 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,05 – 7,96 (м, 1H), 7,72 (дт, J = 17,1, 8,7 Гц, 3H), 7,52 (д, J = 7,4 Гц, 3H), 7,17 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 6,96–6,83 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,64–4,54 (м, 4H), 3,79 (с, 2H).</p>
<p><b>314</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(5-хлор-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 589,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57–8,53 (м, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 8,1, 7,2 Гц, 1H), 7,67 – 7,55 (м, 3H), 7,46 – 7,33 (м, 2H), 6,98 (дд, J = 8,4, 0,7 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,82 (к, J = 5,0 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,84 (дд, J = 5,4, 4,4 Гц, 2H).</p>

349



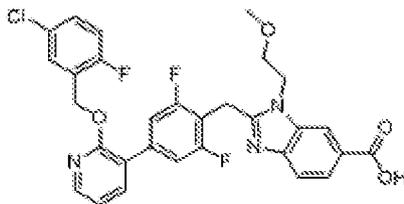
2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  574,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,00 – 7,87 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,81–7,73 (м, 2H), 7,68–7,59 (м, 2H), 7,49 (дд,  $J = 11,5, 5,9$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,63 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,69 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

368



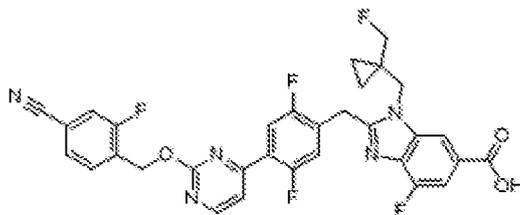
2-(4-(2-(4-циано-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  586,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,77 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 8,22 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J = 10,2, 6,2$  Гц, 1H), 7,81 (дд,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 4H), 7,51 – 7,42 (м, 2H), 5,54 (с, 2H), 4,61 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,69 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

408



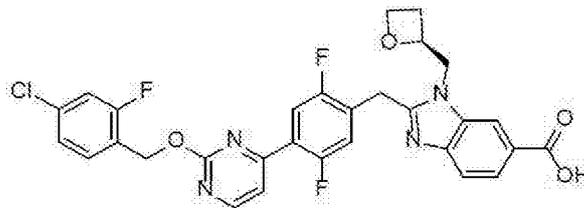
2-(4-(2-((5-хлор-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  582,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,53 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,27 (дд,  $J = 5,1, 2,0$  Гц, 1H), 8,21 (дд,  $J = 8,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,83 – 7,73 (м, 2H), 7,44 – 7,23 (м, 4H), 7,20 – 7,06 (м, 2H), 5,46 (с, 2H), 4,79 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,80 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 3,27 (с, 3H).

412



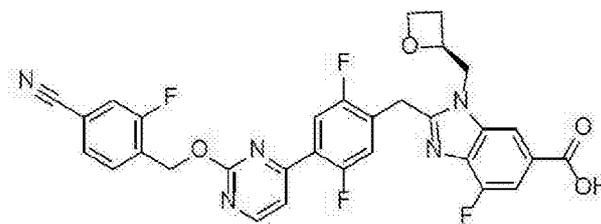
2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  620,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97–7,88 (м, 2H), 7,82–7,73 (м, 2H), 7,65 (дд,  $J = 5,3, 1,8$  Гц, 1H), 7,52 (дд,  $J = 11,4, 5,2$  Гц, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,18 (д,  $J = 48,8$  Гц, 2H), 0,87–0,80 (м, 2H), 0,75–0,68 (м, 2H).

413



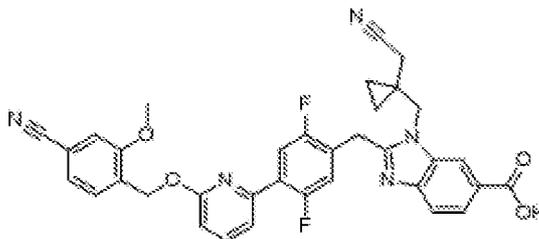
(S)-2-(4-(2-(4-хлор-2-фторбензил) окси) пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  595,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J = 10,2, 6,2$  Гц, 1H), 7,81 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,81 (дд,  $J = 1,5$  Гц, 1H), дд,  $J = 8,5, 1,6$  Гц, 1H), 7,68–7,59 (м, 3H), 7,55–7,44 (м, 2H), 7,36 (дд,  $J = 8,2, 2,1$  Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,14–5,00 (м, 1H), 4,79 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,69–4,45 (м, 4H), 4,36 (дт,  $J = 9,1, 6,0$  Гц, 1H), 2,79–2,68 (м, 1H), 2,47 – 2,34 (м, 1H).

420



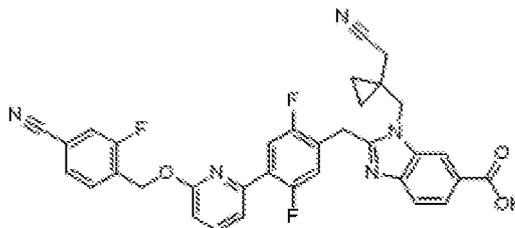
(S)-2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  604,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,98–7,87 (м, 2H), 7,84–7,71 (м, 2H), 7,65 (дд,  $J = 5,1, 1,8$  Гц, 1H), 7,54 – 7,46 (м, 2H), 5,64 (с, 2H), 5,08 (кд,  $J = 7,0, 2,7$  Гц, 1H), 4,80 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,71–4,46 (м, 4H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,78–2,66 (м, 1H), 2,44–2,32 (м, 1H).

427



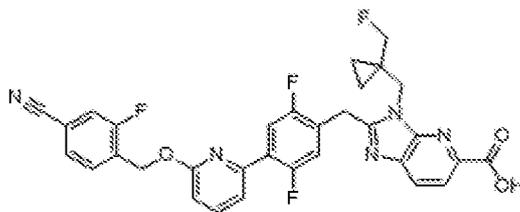
2-(4-(6-(4-циано-2-метоксибензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  620,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,66 (с, 1H), 8,24 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,90–7,72 (м, 3H), 7,64–7,51 (м, 2H), 7,46–7,28 (м, 3H), 6,97 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,81 – 4,77 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 2,65 (с, 2H), 1,06 – 0,99 (м, 2H), 0,98–0,89 (м, 2H).

428



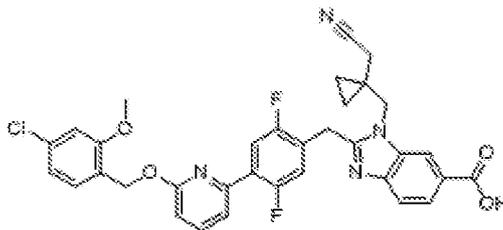
2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  608,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,55 (с, 1H), 8,18–8,09 (м, 1H), 7,89–7,78 (м, 2H), 7,78–7,68 (м, 2H), 7,66–7,52 (м, 2H), 3H), 7,34 (дд,  $J = 11,2, 6,1$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,72 – 4,66 (м, 4H), 2,62 (с, 2H), 0,99–0,93 (м, 2H), 0,93–0,84 (м, 2H).

440



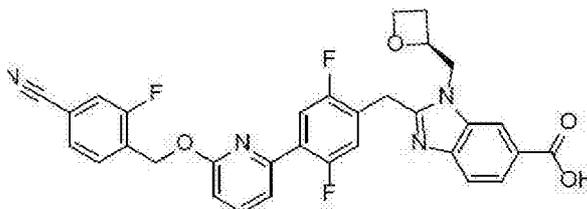
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  602,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,20 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,89–7,69 (м, 3H), 7,66–7,51 (м, 3H), 7,28 (дд,  $J = 11,3, 5,9$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,32 (д,  $J = 48,9$  Гц, 2H), 1,26–1,14 (м, 2H), 0,81–0,68 (м, 2H).

443



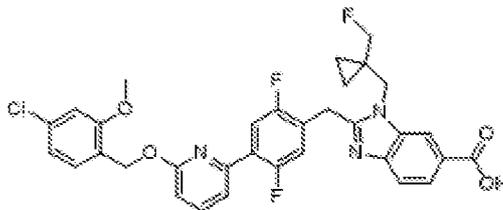
2-(4-(6-(4-хлор-2-метоксибензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  629,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,32 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,91 – 7,75 (м, 3H), 7,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,55 – 7,39 (м, 3H), 7,14 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,02 (дд,  $J = 8,0, 2,0$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,69 (с, 2H), 0,78–0,66 (м, 4H).

444



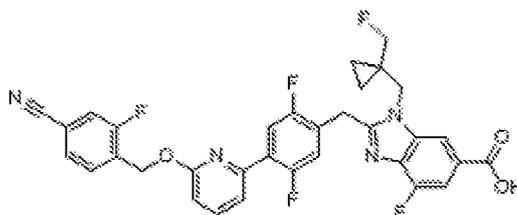
(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  585,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,97–7,86 (м, 2H), 7,83 (дд,  $J = 8,5, 1,6$  Гц, 1H), 7,80–7,72 (м, 3H), 7,63 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J = 7,4, 1,7$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,07 (тд,  $J = 7,2, 2,7$  Гц, 1H), 4,79 (дд,  $J = 15,5, 7,1$  Гц, 1H), 4,66 (дд,  $J = 15,5, 2,8$  Гц, 1H), 4,61–4,44 (м, 3H), 4,37 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,79–2,64 (м, 1H), 2,46–2,33 (м, 1H).

445



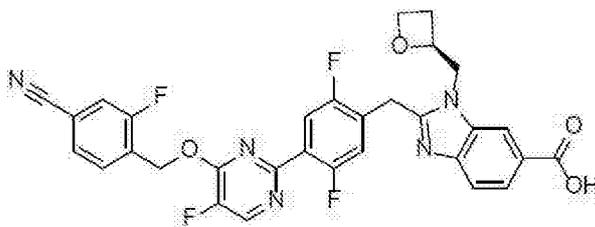
2-(4-(6-(4-хлор-2-метоксибензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(фторметил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  622,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,90 – 7,76 (м, 3H), 7,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,50 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 2H), 7,14 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,02 (дд,  $J = 8,0, 2,0$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,19 (д,  $J = 48,8$  Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 0,89 – 0,80 (м, 2H), 0,77 – 0,69 (м, 2H).

448



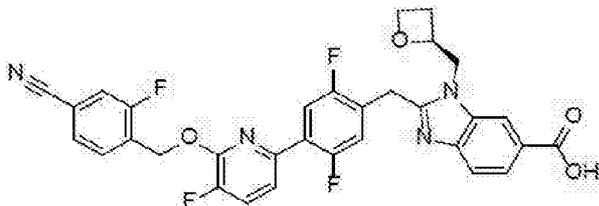
2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  619,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,14 (с, 1H), 7,96–7,86 (м, 2H), 7,75 (дт,  $J = 10,3, 7,7$  Гц, 3H), 7,53 (т,  $J = 9,6$  Гц, 2H), 7,42 (дд,  $J = 11,5, 6,0$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,18 (г,  $J = 48,8$  Гц, 2H), 0,88 – 0,77 (м, 2H), 0,74 (д,  $J = 5,0$  Гц, 2H).

449



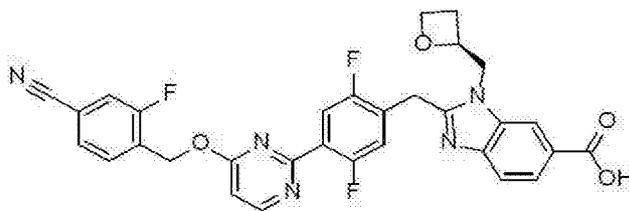
(S)-2-(4-(4-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  604,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,85 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,96 (дд,  $J = 9,9, 1,4$  Гц, 1H), 7,89 – 7,75 (м, 4H), 7,63 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,43 (дд,  $J = 11,1, 6,0$  Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,08 (кд,  $J = 7,1, 2,6$  Гц), 1H), 4,80 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,71 – 4,44 (м, 4H), 4,37 (дт,  $J = 9,1, 5,9$  Гц, 1H), 2,78 – 2,65 (м, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 1H).

450



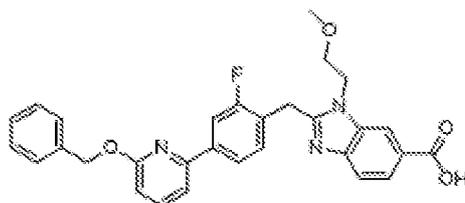
(S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  603,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,31 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,95 (дд,  $J = 10,1, 1,3$  Гц, 1H), 7,91 – 7,69 (м, 5H), 7,63 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,55 (ддд,  $J = 8,2, 2,9, 1,4$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J = 11,3, 6,2$  Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,08 (кд,  $J = 7,1, 2,6$  Гц, 1H), 4,80 (дд,  $J = 15,6, 7,2$  Гц, 1H), 4,71–4,44 (м, 4H), 4,37 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,82–2,62 (м, 1H), 2,48 – 2,33 (м, 1H).

451

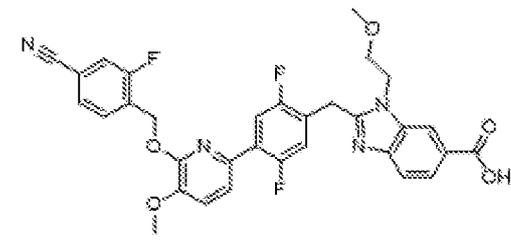
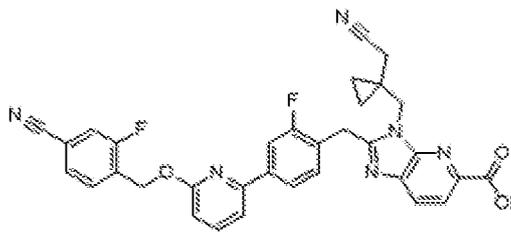


(S)-2-(4-(4-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  586,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J = 10,0, 1,3$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J = 10,1, 6,2$  Гц, 1H), 7,83 – 7,72 (м, 3H), 7,61 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,40 (дд,  $J = 11,1, 6,0$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,08 (кд,  $J = 7,1, 2,7$  Гц, 1H), 4,77 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,68 – 4,56 (м, 1H), 4,56–4,43 (м, 3H), 4,36 (дт,  $J = 9,1, 5,9$  Гц, 1H), 2,80–2,65 (м, 1H), 2,46–2,28 (м, 1H).

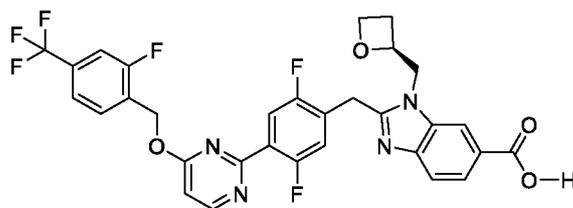
501



2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS  $m/z$  512,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,35 (с, 1H), 8,29 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 8,14 (д,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,71 – 7,55 (м, 2H), 7,50 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,39 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 7,34 (т,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 6,85–6,75 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,06 (с, 23H).

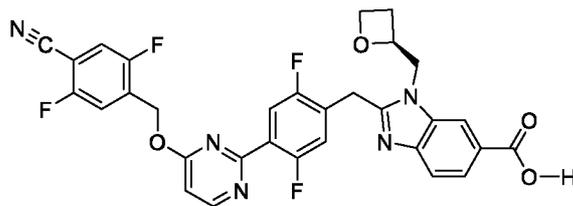
<p><b>541</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-метоксипиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 603,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,31–8,27 (м, 1H), 7,97–7,90 (м, 1H), 7,87 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,77–7,67 (м, 3H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,65 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).</p>
<p><b>600</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-3-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазо [4,5-b] пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS m/z 591,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,23 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,76 (м, 3H), 7,74 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,53 (м, 3H), 7,48 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,65 (д, J = 10,5 Гц, 4H), 2,74 – 2,69 (м, 4H), 1,11 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 0,92 – 0,68 (м, 2H).</p>

754



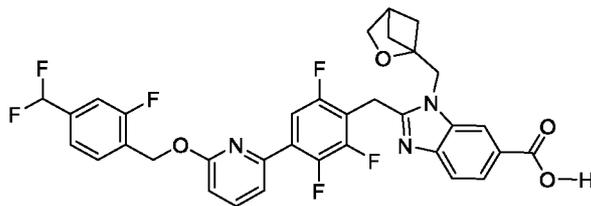
ES/MS (M+H<sup>+</sup>) 629,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,72 (м, 4H), 7,65 (дд, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,1, 6,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 – 4,42 (м, 4H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,83 – 2,61 (м, 1H), 2,44 – 2,27 (м, 1H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -61,70, -73,95, -114,19 – -117,77 (м), -119,35 (ддд, J = 17,5, 11,0, 6,3 Гц), -122,74 (ддд, J = 17,0, 10,1, 5,9 Гц).

755



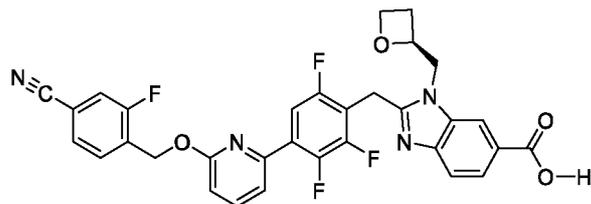
ES/MS (M+H<sup>+</sup>) 604,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,75 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), дд, J = 10,1, 6,2 Гц, 1H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,58 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,1, 6,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,66 – 4,39 (м, 4H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,73 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 2,44 – 2,35 (м, 1H).  
Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -73,94, -113,72 (ддд, J = 17,2, 9,3, 5,2 Гц), -118,25 – -120,18 (м), -120,85 (дд, J = 16,2, 7,2 Гц), -122,77.

756



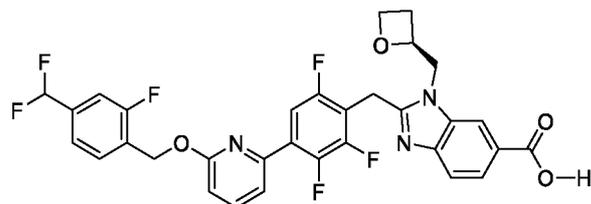
ES/MS (M+H<sup>+</sup>) 654,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,76 – 7,63 (м, 2H), 7,57 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,48 (дд, J = 15,6, 9,1 Гц, 2H), 7,06 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,91 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 2,06–1,89 (м, 2H), 1,32 (дд, J = 4,4, 1,7 Гц, 2H).  
Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO) δ -75,36, -110,78 (д, J = 55,7 Гц), -117,18 (дд, J = 10,3, 7,5 Гц), -119,36 (т, J = 12,7 Гц), -137,35 (д, J = 21,5 Гц), -146,80 (д, J = 5,8 Гц).

757



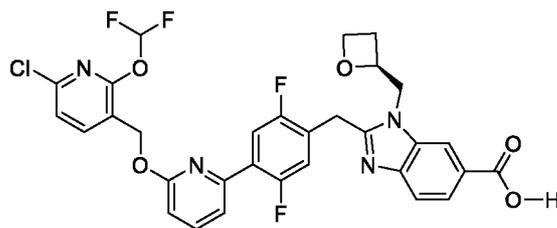
ES/MS (M+H<sup>+</sup>) 603,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,26 (с, 1H), 8,05–7,86 (м, 2H), 7,83–7,72 (м, 3H), 7,70–7,60 (м, 1H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,81 (дд, J = 15,6, 6,9 Гц, 1H), 4,74 – 4,58 (м, 2H), 4,57 – 4,44 (м, 2H), 4,35 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,40 (д, J = 9,4 Гц, 2H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO) δ -73,94, -111,40 – -117,45 (м), -119,51, -137,58 (д, J = 21,8 Гц), -146,87.

758



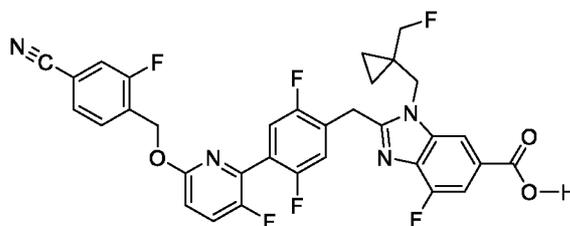
ES/MS (M+H<sup>+</sup>) 628,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,37–8,15 (м, 1H), 8,09–7,88 (м, 1H), 7,84–7,62 (м, 3H), 7,57 (дд, J = 7,6, 3,6 Гц, 2H), 7,48 (дд, J = 15,8, 9,1 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 111,2 Гц, 1H), 7,14 – 6,99 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,13 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,81 (дд, J = 15,6, 6,8 Гц, 1H), 4,71–4,57 (м, 2H), 4,57–4,39 (м, 2H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,76 (дд, J = 17,4, 8,3 Гц, 1H), 2,40 (д, J = 8,6 Гц, 1H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO) δ -110,79 (д, J = 55,2 Гц), -114,16 – -117,82 (м), -117,82 – -123,43 (м), -137,61 (д, J = 21,3 Гц), -146,86.

759



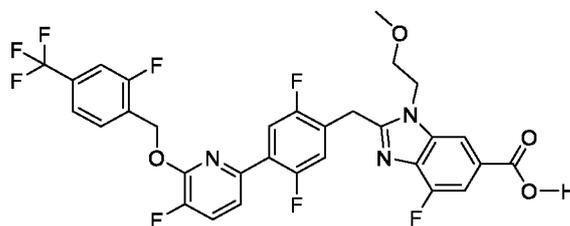
ES/MS  $m/z$  643,0;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  11,95 (с, 1H), 7,43 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,07 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,03 – 6,64 (м, 5H), 6,56 (дд,  $J = 11,5, 6,0$  Гц, 1H), 6,35 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,16 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,29–4,20 (м, 1H), 3,93 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 3,79 (дд,  $J = 15,5, 2,8$  Гц, 1H), 3,74–3,58 (м, 3H), 3,53 (дт,  $J = 8,9, 5,9$  Гц, 1H), 1,97–1,81 (м, 1H), 1,62–1,49 (м, 1H).

760

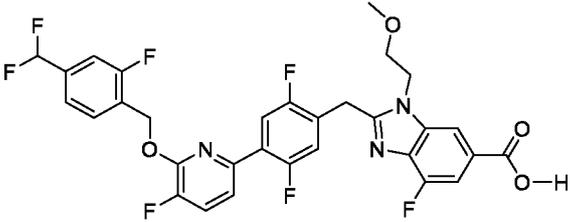
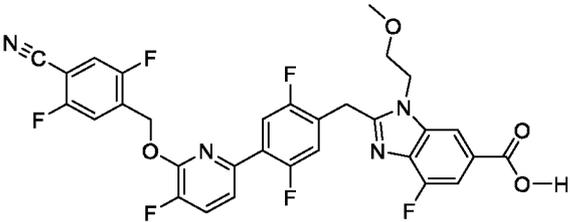
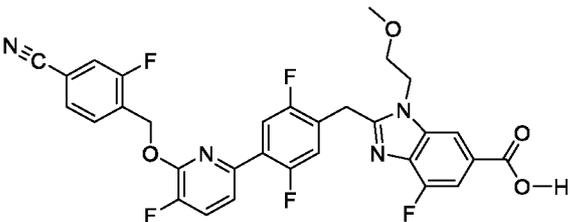


ES/MS  $m/z$  637,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,13 (с, 1H), 7,94–7,85 (м, 2H), 7,80–7,70 (м, 2H), 7,51 (д,  $J = 11,3$  Гц, 1H), 7,48–7,40 (м, 2H), 7,10 (дд,  $J = 9,0, 3,0$  Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,24 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 0,92 – 0,81 (м, 2H), 0,79 – 0,67 (м, 2H).

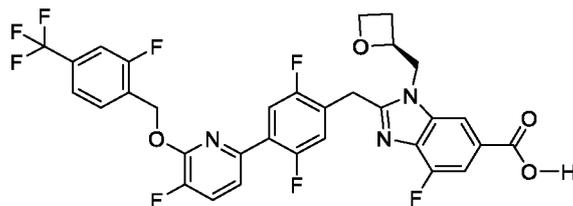
761



ES/MS  $m/z$  652,0;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  13,08 (с, 1H), 8,09 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,91–7,79 (м, 2H), 7,79–7,69 (м, 2H), 7,64 (дд,  $J = 8,1, 1,8$  Гц, 1H), 7,57 – 7,52 (м, 1H), 7,50 (дд,  $J = 11,4, 1,2$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J = 11,4, 6,2$  Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,61 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,67 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).

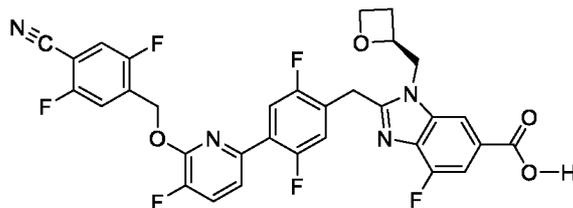
<p>762</p>	 <p>ES/MS m/z 634,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO) <math>\delta</math> 13,08 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,3, 8,2 Гц, 1H), 7,81–7,70 (м, 2H), 7,58 – 7,43 (м, 4H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,61 (т, J = 5,1 Гц), 2H), 4,45 (с, 2H), 3,67 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).</p>
<p>763</p>	 <p>ES/MS m/z 627,0; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO) <math>\delta</math> 13,08 (с, 1H), 8,11–8,02 (м, 2H), 7,87 (дд, J = 10,2, 8,2 Гц, 1H), 7,80–7,68 (м, 2H), 7,59–7,53 (м, 1H), 7,50 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,3, 6,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,61 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,67 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).</p>
<p>764</p>	 <p>ES/MS m/z 609,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO) <math>\delta</math> 13,08 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 10,2, 8,2 Гц, 1H), 7,82–7,69 (м, 3H), 7,59–7,53 (м, 1H), 7,50 (дд, J = 11,4, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,3, 6,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,61 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,69–3,66 (м, 2H), 3,20 (с, 3H).</p>

765



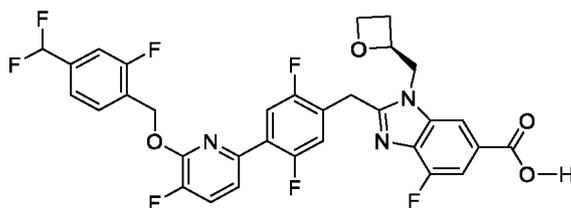
ES/MS  $m/z$  664,0;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  13,08 (с, 1H), 8,15 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,94–7,80 (м, 2H), 7,78–7,71 (м, 2H), 7,68–7,62 (м, 1H), 7,57 – 7,53 (м, 1H), 7,50 (дд,  $J = 11,4, 1,3$  Гц, 1H), 7,40 (дд,  $J = 11,4, 6,2$  Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,11 – 5,01 (м, 1H), 4,78 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,65 (дд,  $J = 15,6, 2,7$  Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,78–2,65 (м, 1H), 2,44–2,30 (м, 1H).

766



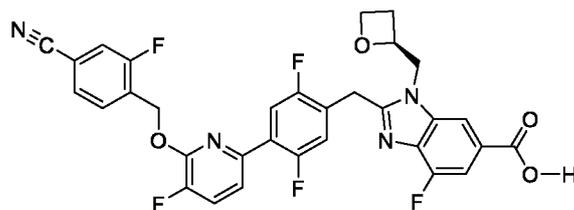
ES/MS  $m/z$  639,0;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  13,09 (с, 1H), 8,15 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,07 (дд,  $J = 9,1, 5,2$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J = 10,2, 8,2$  Гц, 1H), 7,80–7,68 (м, 2H), 7,60–7,53 (м, 1H), 7,50 (дд,  $J = 11,4, 1,3$  Гц, 1H), 7,40 (дд,  $J = 11,3, 6,2$  Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,12–5,02 (м, 1H), 4,78 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,65 (дд,  $J = 15,6, 2,8$  Гц, 1H), 4,58–4,41 (м, 3H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 6,0$  Гц, 1H), 2,81–2,62 (м, 1H), 2,43–2,30 (м, 1H).

767



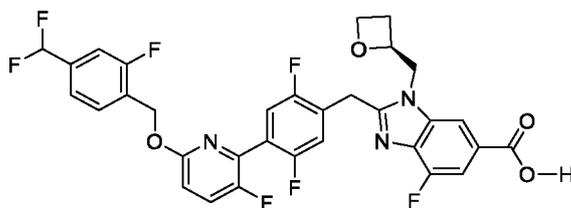
ES/MS  $m/z$  646,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  13,08 (с, 1H), 8,15 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,85 (дд,  $J = 10,3, 8,2$  Гц, 1H), 7,81–7,70 (м, 2H), 7,58–7,44 (м, 4H), 7,40 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J = 55,6$  Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,12–5,01 (м, 1H), 4,79 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,65 (дд,  $J = 15,6, 2,7$  Гц, 1H), 4,59 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,71 (дкв,  $J = 11,6, 7,9$  Гц, 1H), 2,43 – 2,29 (м, 1H).

768



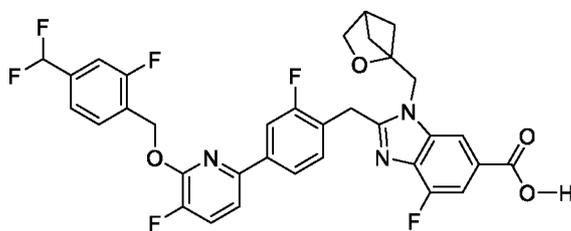
ES/MS  $m/z$  621,0;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,09 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J = 10,0, 1,4$  Гц, 1H), 7,86 (дд,  $J = 10,2, 8,2$  Гц, 1H), 7,82 – 7,68 (м, 3H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,49 (дд,  $J = 11,5, 1,2$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J = 11,4, 6,2$  Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,06 (кд,  $J = 7,0, 2,7$  Гц, 1H), 4,76 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,62 (дд,  $J = 15,6, 2,8$  Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,78–2,65 (м, 1H), 2,43–2,30 (м, 1H).

769

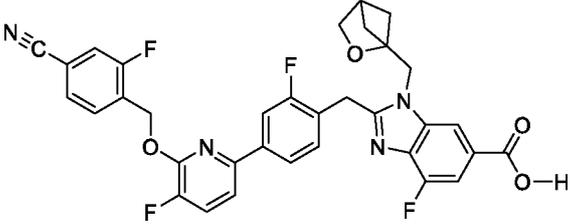
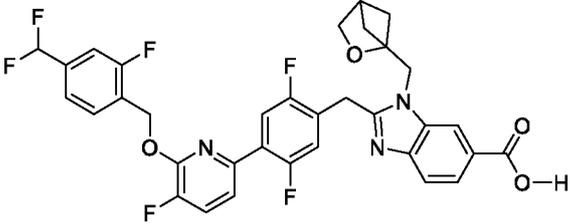
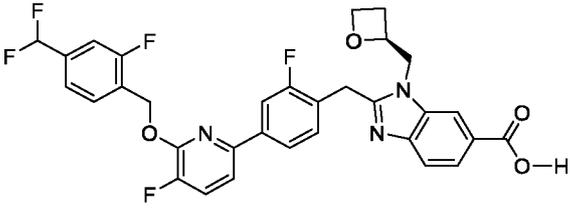


ES/MS  $m/z$  646,0;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,15 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,88 (т,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,71 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,54 – 7,38 (м, 5H), 7,08 (дд,  $J = 9,1, 3,1$  Гц, 1H), 7,06 (т,  $J = 55,6$  Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,07 (кд,  $J = 6,9, 2,6$  Гц, 1H), 4,80 (дд,  $J = 15,5, 7,1$  Гц, 1H), 4,66 (дд,  $J = 15,6, 2,7$  Гц, 1H), 4,60–4,44 (м, 3H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,81–2,64 (м, 1H), 2,44–2,31 (м, 1H).

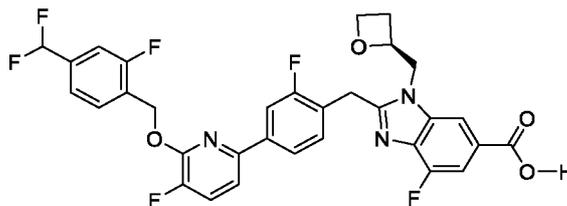
770



ES/MS  $m/z$  654,0;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,12 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,91 – 7,79 (м, 3H), 7,75 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,69 (дд,  $J = 8,2, 2,8$  Гц, 1H), 7,57–7,40 (м, 4H), 7,05 (т,  $J = 55,6$  Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,88 (т,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 2,02–1,87 (м, 2H), 1,36–1,24 (м, 2H).

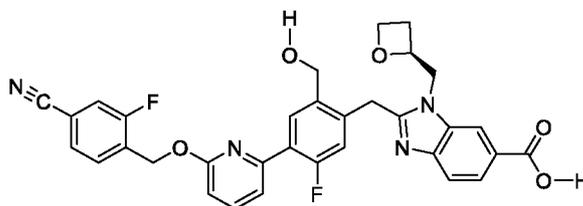
771	 <p>ES/MS <math>m/z</math> 629,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO) <math>\delta</math> 8,12 (д, <math>J = 1,3</math> Гц, 1H), 7,94 (дд, <math>J = 9,9, 1,5</math> Гц, 1H), 7,89 – 7,72 (м, 5H), 7,70 (дд, <math>J = 8,2, 2,8</math> Гц, 1H), 7,52 – 7,40 (м, 2H), 5,70 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,88 (т, <math>J = 3,1</math> Гц, 1H), 1,98–1,86 (м, 2H), 1,34–1,23 (м, 2H).</p>
772	 <p>ES/MS <math>m/z</math> 654,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO) <math>\delta</math> 8,32 (д, <math>J = 1,5</math> Гц, 1H), 7,90 – 7,81 (м, 2H), 7,81 – 7,70 (м, 2H), 7,62 (д, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 7,57 – 7,38 (м, 4H), 7,06 (т, <math>J = 55,6</math> Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,89 (т, <math>J = 3,1</math> Гц, 1H), 1,97–1,90 (м, 2H), 1,40–1,25 (м, 2H).</p>
773	 <p>ES/MS <math>m/z</math> 610,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO) <math>\delta</math> 8,23 (д, <math>J = 1,6</math> Гц, 1H), 7,91 – 7,72 (м, 5H), 7,68 (дд, <math>J = 8,2, 2,8</math> Гц, 1H), 7,57 (д, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 7,53 – 7,45 (м, 2H), 7,42 (т, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,05 (т, <math>J = 55,6</math> Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,04 (кд, <math>J = 7,1, 2,8</math> Гц, 1H), 4,72 (дд, <math>J = 15,5, 7,1</math> Гц, 1H), 4,62 – 4,39 (м, 4H), 4,35 (дт, <math>J = 9,0, 5,9</math> Гц, 1H), 2,81 – 2,63 (м, 1H), 2,44 – 2,31 (м, 1H).</p>

774



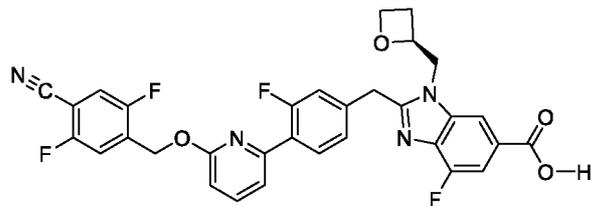
ES/MS  $m/z$  628,0;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,05 (с, 1H), 7,95–7,79 (м, 3H), 7,75 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,69 (дд,  $J = 8,2, 2,8$  Гц, 1H), 7,54 – 7,38 (м, 4H), 7,05 (т,  $J = 55,6$  Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,04 (кд,  $J = 7,0, 2,9$  Гц, 1H), 4,72 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,64–4,39 (м, 4H), 4,39–4,30 (м, 1H), 2,74–2,61 (м, 1H), 2,41–2,25 (м, 1H).

775



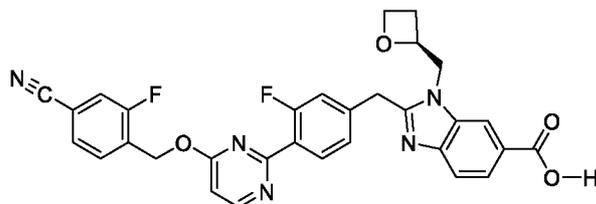
ES/MS  $m/z$  597,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (с, 1H), 7,97 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,95–7,83 (м, 2H), 7,83–7,77 (м, 2H), 7,73 (дд,  $J = 7,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,45 (дд,  $J = 7,4, 1,8$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,36 (с, 1H), 5,13 – 4,98 (м, 1H), 4,73 (дд,  $J = 15,6, 7,2$  Гц, 1H), 4,66 – 4,46 (м, 6H), 4,46–4,32 (м, 1H), 2,79–2,62 (м, 1H), 2,46–2,34 (м, 1H).

776



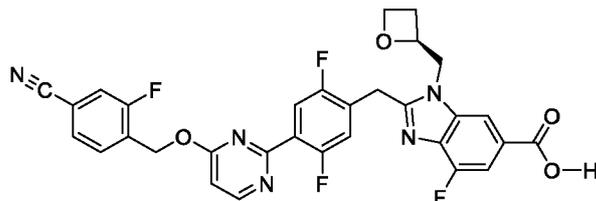
ES/MS  $m/z$  603,0;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,11 (с, 1H), 8,05 (дд,  $J = 9,2, 5,2$  Гц, 1H), 7,89 (дт,  $J = 11,1, 8,1$  Гц, 2H), 7,74 (дд,  $J = 9,4, 5,6$  Гц, 1H), 7,57 – 7,43 (м, 2H), 7,39 – 7,26 (м, 2H), 6,97 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,99 (дт,  $J = 7,4, 3,7$  Гц, 1H), 4,73 (дд,  $J = 15,5, 7,2$  Гц, 1H), 4,65 – 4,52 (м, 1H), 4,48 (дд,  $J = 8,3, 2,7$  Гц, 3H), 4,36 (дт,  $J = 9,1, 5,9$  Гц, 1H), 2,73 – 2,61 (м, 1H), 2,43 – 2,29 (м, 1H).

777



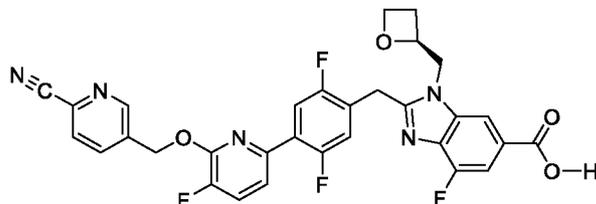
ES/MS  $m/z$  568,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,70 (д,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 8,24 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,02 (т,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,99 – 7,89 (м, 1H), 7,86 – 7,69 (м, 3H), 7,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,42 – 7,24 (м, 2H), 7,03 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,07 – 4,87 (м, 1H), 4,70 (дд,  $J = 15,5, 7,2$  Гц, 1H), 4,63 – 4,53 (м, 1H), 4,53 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт,  $J = 8,9, 5,9$  Гц, 1H), 2,67 (ч,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 2,38 (дд,  $J = 18,4, 9,3$  Гц, 1H).

778



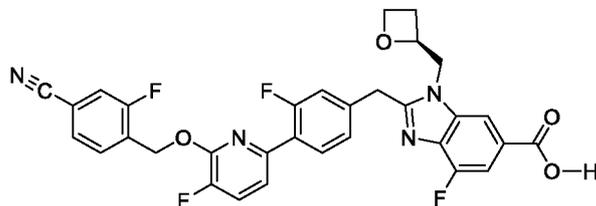
ES/MS  $m/z$  604,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (д,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,99 – 7,91 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J = 10,2, 6,2$  Гц, 1H), 7,83 – 7,72 (м, 2H), 7,50 (д,  $J = 11,4$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 11,1, 6,1$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,12-5,04 (м, 1H), 4,78 (дд,  $J = 15,5, 6,9$  Гц, 1H), 4,65 (д,  $J = 14,5$  Гц, 1H), 4,52 (к,  $J = 17,1$  Гц, 3H), 4,41-4,29 (м, 1H), 2,75-2,69 (м, 1H), 2,44-2,35 (м, 1H).

779

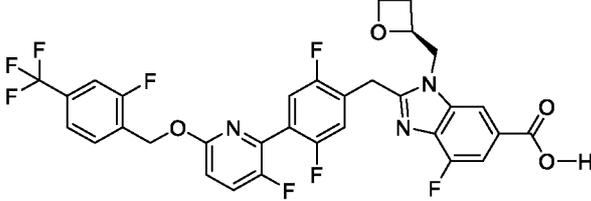
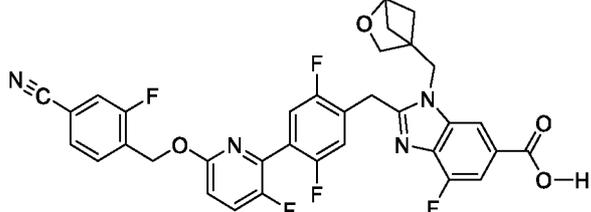
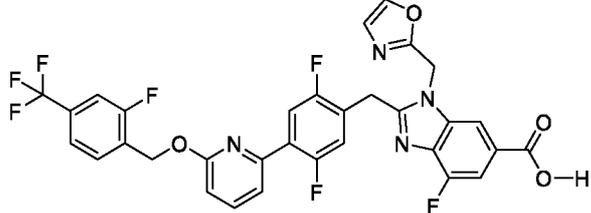


ES/MS  $m/z$  604,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,25 – 8,15 (м, 1H), 8,09 (д,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,88 (дд,  $J = 10,3, 8,2$  Гц, 1H), 7,75 (дд,  $J = 10,0, 6,9$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 7,40 (дд,  $J = 11,0, 6,5$  Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,07 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 4,76 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J = 15,3$  Гц, 1H), 4,59–4,40 (м, 3H), 4,36 (дд,  $J = 8,9, 5,8$  Гц, 1H), 2,81–2,68 (м, 1H), 2,44–2,36 (м, 1H).

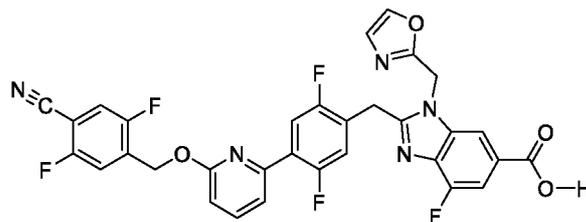
780



ES/MS  $m/z$  603,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,10 (с, 1H), 7,93 (дд,  $J = 9,9, 1,4$  Гц, 1H), 7,90–7,71 (м, 5H), 7,56–7,45 (м, 2H), 7,38 – 7,25 (м, 2H), 5,66 (с, 2H), 5,05 – 4,91 (м, 1H), 4,72 (дд,  $J = 15,5, 7,2$  Гц, 1H), 4,67 – 4,42 (м, 4H), 4,36 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,77 – 2,60 (м, 1H), 2,44 – 2,25 (м, 1H).

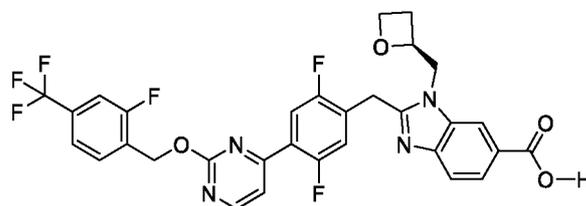
<p><b>781</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 664,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,90 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,80 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 10,1, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,36 (м, 3H), 7,11 (дд, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,42 (м, 4H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтт, J = 11,2, 8,3, 6,3 Гц, 1H), 2,39 (длт, J = 11,3, 8,9, 7,0 Гц, 1H).</p>
<p><b>782</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 647,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 2H), 7,75 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 7,56 – 7,49 (м, 2H), 7,49 – 7,39 (м, 1H), 7,11 (дд, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,41 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 1,62 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 1,50 (дд, J = 4,5, 1,6 Гц, 2H).</p>
<p><b>783</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 657,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,93–7,85 (м, 1H), 7,83–7,66 (м, 3H), 7,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 – 7,45 (м, 2H), 7,32 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,50 (с, 2H).</p>

784



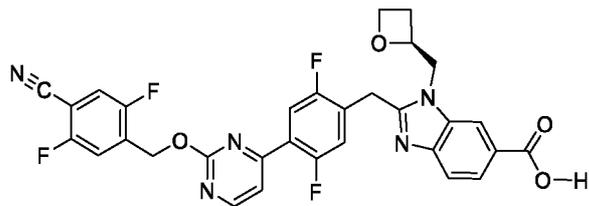
ES/MS  $m/z$  632,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,14 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,11–8,01 (м, 2H), 7,95–7,86 (м, 1H), 7,79–7,67 (м, 2H), 7,59 – 7,49 (м, 2H), 7,33 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,01 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,58 (с, 2H), 4,50 (с, 2H).

785



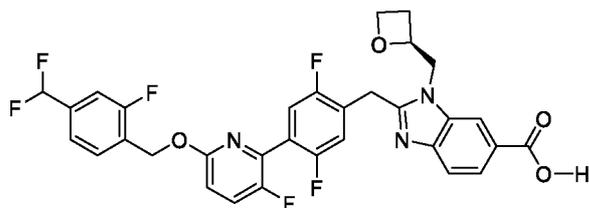
ES/MS  $m/z$  629,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,90 (дд,  $J = 10,2, 6,2$  Гц, 1H), 7,87 – 7,73 (м, 3H), 7,70–7,62 (м, 2H), 7,59 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J = 11,5, 5,9$  Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,07 (дд,  $J = 8,0, 5,4$  Гц, 1H), 4,76 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,68 – 4,56 (м, 1H), 4,56 – 4,42 (м, 3H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,80 – 2,63 (м, 1H), 2,45 – 2,30 (м, 1H).

786



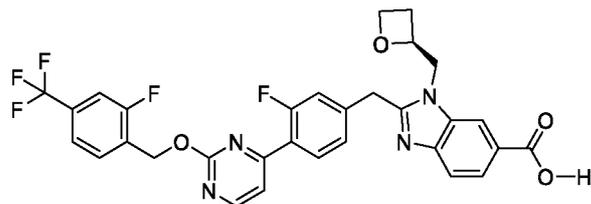
ES/MS  $m/z$  604,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,08 (дд,  $J = 9,2, 5,2$  Гц, 1H), 7,90 (дд,  $J = 9,2, 5,2$  Гц, 1H), дд,  $J = 10,2, 6,2$  Гц, 1H), 7,82 – 7,71 (м, 2H), 7,65 (дд,  $J = 5,1, 1,8$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J = 11,5, 5,9$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,07 (дд,  $J = 7,9, 5,4$  Гц, 1H), 4,76 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,69 – 4,57 (м, 1H), 4,57 – 4,43 (м, 3H), 4,35 (дт,  $J = 9,1, 6,0$  Гц, 1H), 2,80 – 2,58 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 1H).

787



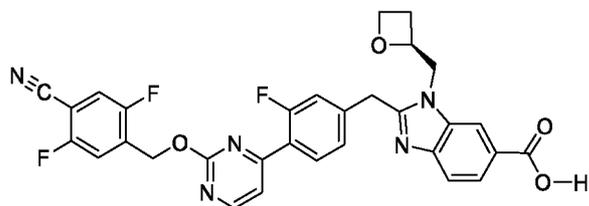
ES/MS  $m/z$  628,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,26 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,89 (т,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,79 (дд,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,72 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,53 – 7,37 (м, 4H), 7,23 – 6,90 (м, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,09 (кд,  $J = 7,0, 2,7$  Гц, 1H), 4,77 (дд,  $J = 15,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,70 – 4,42 (м, 4H), 4,36 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,73 (dtd,  $J = 11,3, 8,1, 6,2$  Гц, 1H), 2,40 (ddt,  $J = 11,2, 9,0, 6,9$  Гц, 1H).

788

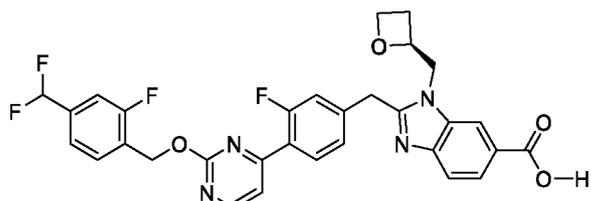
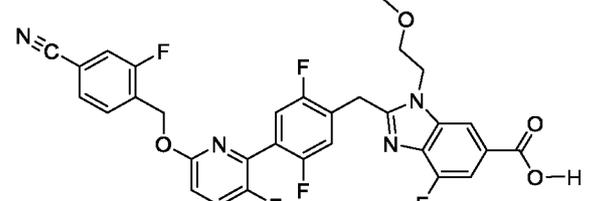
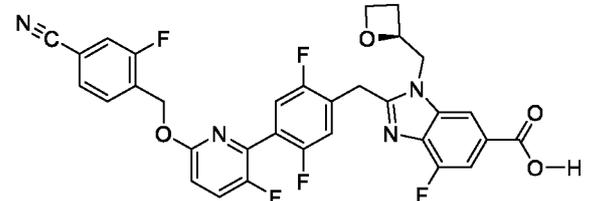


ES/MS  $m/z$  611,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,06 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,88 – 7,71 (м, 3H), 7,64 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,58 (дд,  $J = 5,2, 1,9$  Гц, 1H), 7,46 – 7,28 (м, 2H), 5,62 (с, 2H), 5,05 – 4,93 (м, 1H), 4,71 (дд,  $J = 15,5, 7,2$  Гц, 1H), 4,63–4,42 (м, 4H), 4,35 (дт,  $J = 9,1, 5,9$  Гц, 1H), 2,77–2,60 (м, 1H), 2,37 (дт,  $J = 18,2, 7,2$  Гц, 1H).

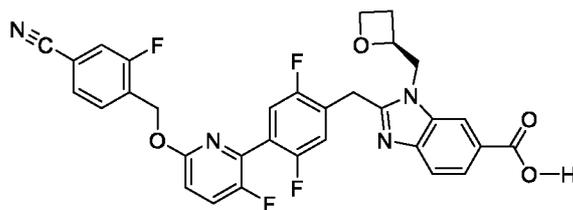
789



ES/MS  $m/z$  586,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,77 (с, 1H), 8,74 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,13 – 7,99 (м, 2H), 7,80 (дд,  $J = 8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,74 (дд,  $J = 9,3, 5,6$  Гц, 1H), 7,69 – 7,55 (м, 2H), 7,45 – 7,31 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,00 (кд,  $J = 7,1, 2,7$  Гц, 1H), 4,71 (дд,  $J = 15,5, 7,2$  Гц, 1H), 4,58 (дд,  $J = 15,6, 3,0$  Гц, 1H), 4,55 – 4,42 (м, 3H), 4,35 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,68 (дтд,  $J = 11,1, 8,1, 6,2$  Гц, 1H), 2,37 (дт,  $J = 11,1, 8,8, 6,8$  Гц, 1H).

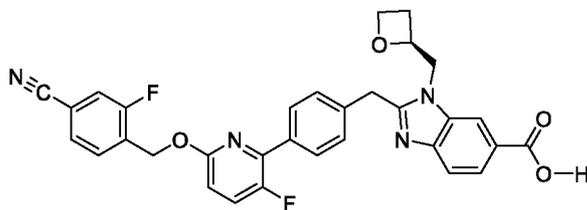
790	 <p>ES/MS m/z 593,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,06 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,54 (м, 2H), 7,54 – 7,44 (м, 2H), 7,43 – 7,30 (м, 2H), 7,07 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,00 (кд, J = 7,1, 2,8 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,62 – 4,42 (м, 4H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,67 (дтд, J = 11,2, 8,1, 6,2 Гц, 1H), 2,37 (ддт, J = 11,1, 8,7, 6,8 Гц, 1H).</p>
791	 <p>ES/MS m/z 609,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,10 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 – 7,85 (м, 2H), 7,75 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,44 (ддд, J = 18,7, 9,9, 5,9 Гц, 2H), 7,11 (дд, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,68 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>
792	 <p>ES/MS m/z 621,241; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 – 7,85 (м, 2H), 7,75 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 7,55 – 7,40 (м, 3H), 7,11 (дд, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,08 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 4,62–4,43 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79–2,68 (м, 1H), 2,44–2,34 (м, 1H).</p>

793



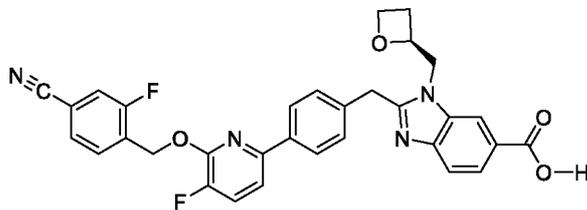
ES/MS  $m/z$  603,238;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,22 (с, 1H), 7,95–7,85 (м, 2H), 7,83–7,71 (м, 3H), 7,56 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,43 (ддд,  $J = 13,6, 9,9, 5,9$  Гц, 2H), 7,11 (дд,  $J = 9,0, 3,0$  Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,09 (тд,  $J = 7,1, 2,7$  Гц, 1H), 4,74 (дд,  $J = 15,6, 6,9$  Гц, 1H), 4,66–4,58 (м, 1H), 4,57–4,41 (м, 3H), 4,36 (дт,  $J = 9,0, 6,0$  Гц, 1H), 2,79–2,65 (м, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 1H).

794



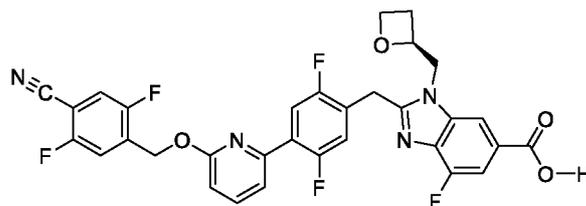
ES/MS  $m/z$  567,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,97–7,90 (м, 1H), 7,90–7,83 (м, 2H), 7,83–7,78 (м, 2H), 7,78 – 7,69 (м, 2H), 7,63 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,52 – 7,35 (м, 2H), 6,97 (дд,  $J = 8,8, 2,6$  Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,96 (кд,  $J = 7,0, 2,7$  Гц, 1H), 4,68 (дд,  $J = 15,5, 7,2$  Гц, 1H), 4,61–4,40 (м, 4H), 4,36 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,65 (дтд,  $J = 11,2, 8,1, 6,2$  Гц, 1H), 2,35 (ддт,  $J = 11,2, 8,9, 7,0$  Гц, 1H).

795



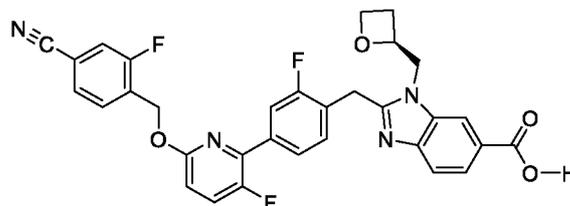
ES/MS  $m/z$  567,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,23 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,00 – 7,90 (м, 3H), 7,85 – 7,71 (м, 4H), 7,67 – 7,57 (м, 2H), 7,42 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 5,69 (с, 2H), 4,94 (кд,  $J = 7,1, 2,7$  Гц, 1H), 4,66 (дд,  $J = 15,5, 7,2$  Гц, 1H), 4,53 (дд,  $J = 15,5, 2,8$  Гц, 1H), 4,50–4,41 (м, 3H), 4,41–4,30 (м, 1H), 2,70–2,59 (м, 1H), 2,34 (ддт,  $J = 11,4, 9,2, 7,0$  Гц, 1H).

796



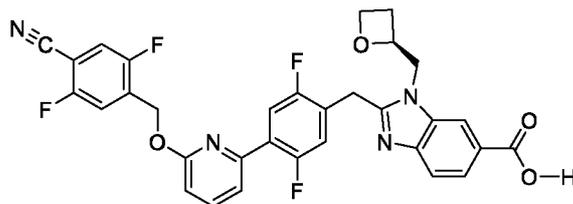
ES/MS  $m/z$  621,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,16 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,06 (дд,  $J = 9,2, 5,2$  Гц, 1H), 7,91 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,84 – 7,68 (м, 2H), 7,62–7,46 (м, 2H), 7,41 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,02 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,07 (тд,  $J = 7,2, 2,6$  Гц, 1H), 4,79 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,66 (дд,  $J = 15,6, 2,8$  Гц, 1H), 4,62 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,79–2,62 (м, 1H), 2,45–2,28 (м, 1H).

797



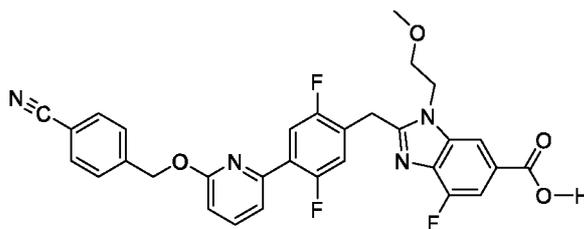
ES/MS  $m/z$  585,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,35 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,97–7,91 (м, 1H), 7,91–7,83 (м, 2H), 7,81–7,69 (м, 4H), 7,65 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,52 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,04 (дд,  $J = 8,9, 2,7$  Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,07 (кд,  $J = 7,2, 2,7$  Гц, 1H), 4,83 (дд,  $J = 15,5, 7,2$  Гц, 1H), 4,68 (дд,  $J = 15,6, 2,9$  Гц, 1H), 4,66 – 4,46 (м, 3H), 4,39 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,80 – 2,62 (м, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H).

798



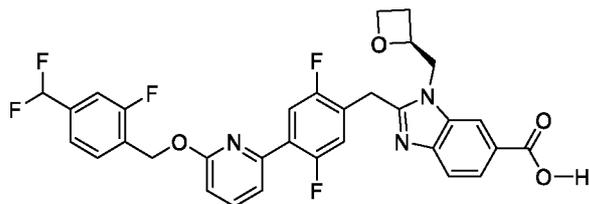
ES/MS  $m/z$  603,3;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,06 (дд,  $J = 9,2, 5,2$  Гц, 1H), 7,91 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,85 (т. дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,76 (дт,  $J = 9,4, 6,1$  Гц, 2H), 7,65 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,43 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,02 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,09 (кд,  $J = 7,1, 2,6$  Гц, 1H), 4,82 (дд,  $J = 15,5, 7,2$  Гц, 1H), 4,68 (дд,  $J = 15,5, 2,7$  Гц, 1H), 4,63 – 4,46 (м, 3H), 4,38 (дт,  $J = 9,1, 5,9$  Гц, 1H), 2,79–2,65 (м, 1H), 2,45–2,35 (м, 1H).

799



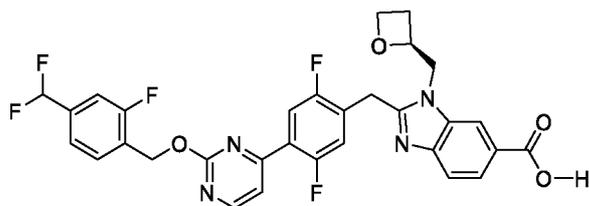
ES/MS  $m/z$  573,4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,73 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,87–7,78 (м, 3H), 7,77–7,63 (м, 4H), 7,58 (дд,  $J = 6,8, 2,6$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J = 10,6, 5,8$  Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,62 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,81–3,72 (м, 2H), 3,29 (с, 3H).

800



ES/MS  $m/z$  610,5;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,31 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,97 – 7,77 (м, 3H), 7,72 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,59–7,34 (м, 4H), 7,24–6,88 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,08 (кд,  $J = 7,1, 2,6$  Гц, 1H), 4,80 (дд,  $J = 15,6, 7,1$  Гц, 1H), 4,66 (дд,  $J = 15,5, 2,8$  Гц, 1H), 4,62–4,44 (м, 3H), 4,37 (дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,89–2,65 (м, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H). ЯМР 19F (377 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -75,07, -110,78 (д,  $J = 55,6$  Гц), -117,21 (дд,  $J = 10,2, 7,5$  Гц), -120,73 – -123,55 (м).

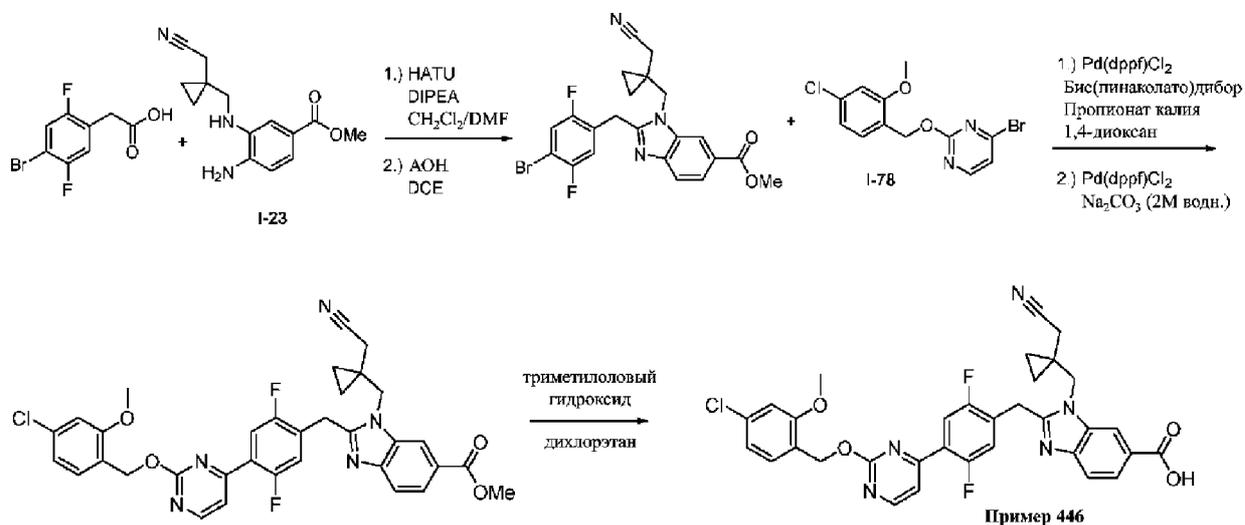
801



ES/MS  $m/z$  611,7;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J = 10,2, 6,3$  Гц, 1H), 7,83 (дд,  $J = 8,5, 1,6$  Гц, 1H), 7,75 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,66 – 7,58 (м, 2H), 7,55 – 7,45 (м, 3H), 7,07 (т,  $J = 55,6$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,08 (кд,  $J = 7,0, 2,6$  Гц, 1H), 4,80 (дд,  $J = 15,5, 7,1$  Гц, 1H), 4,72 – 4,47 (м, 4H), 4,37 (дд,  $J = 15,5, 7,1$  Гц, 1H), дт,  $J = 9,0, 5,9$  Гц, 1H), 2,79 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,25 (м, 1H). ЯМР 19F (377 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -75,14, -110,87 (д,  $J = 55,8$  Гц), -117,08 (дд,  $J = 10,3, 7,5$  Гц), -120,16 (ддд,  $J = 18,0, 11,6, 6,5$  Гц), -121,69 (ddd,  $J = 17,0, 10,1, 6,0$  Гц).

**Пример 446. 2-(4-(2-(4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 53**



**Метил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(1-**

**(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** К раствору 2-(4-бром-2,5-дифторфенил) уксусной кислоты (174 мг, 0,69 ммоль), метил -4-амино-3-((1-(цианометил) циклопропил) метил) амино) бензоата (**I-23**) (150 мг, 0,58 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуфония гексафторфосфата (НАТУ) (177 мг, 0,47 ммоль) в DCM (8 мл) и DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0,5 мл, 2,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разводили EtOAc (50 мл). Смесь промывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (2x 10 мл) и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (1x 10 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (4 мл) и AcOH (2 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/Hex) для получения требуемого продукта. ES/MS: 474,3 (M<sup>+</sup>).

**Метил-2-(4-(2-(4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-**

**дифторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Во флакон добавляли метил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-((1-

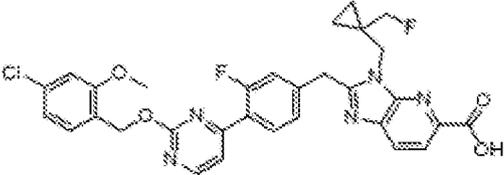
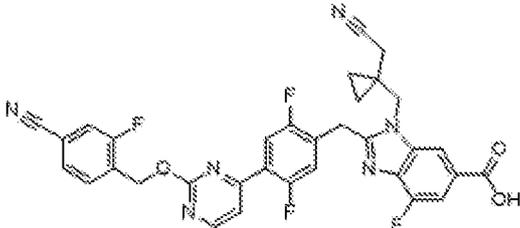
(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (50 мг, 0,11 ммоль), калия пропионат (36 мг, 0,32 ммоль), бис(пинаколато)дибор (35 мг, 0,14 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II) (12 мг, 0,016 ммоль) и диоксан (1,0 мл). Полученную смесь дегазировали путем барботирования аргона ниже жидкой

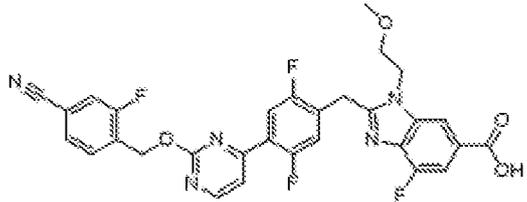
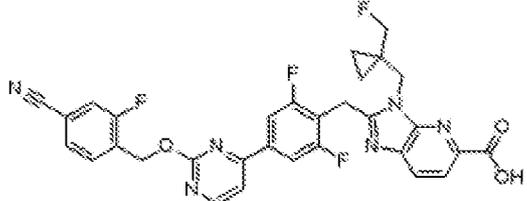
поверхности в течение 1 минуты, после чего флакон закрывали и помещали в нагревательный блок 110 °С в течение 30 минут. После охлаждения флакон открывали и к смеси добавляли 4-бром-2-((4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиримидин (35 мг, 0,11 ммоль) (I-78), 1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II) (6 мг, 0,008 ммоль) и карбонат калия (2М водный раствор, 0,11 мл, 0,21 ммоль). Флакон закрывали, затем нагревали в герметичной пробирке при 80 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждали и непосредственно добавляли в колонку для загрузки с диоксидом кремния. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/Hex) для получения требуемого продукта. ES/MS: 644,2 (M+).

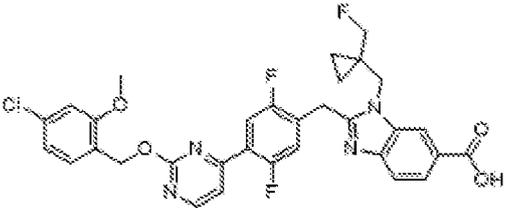
10 **2-(4-(2-((4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 446):** Во флакон объемом 40 мл добавляли метил-2-(4-(2-((4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (43 мг, 0,067 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (1 мл). К смеси добавляли гидроксид триметилолова (121 мг, 0,67 ммоль) и смесь перемешивали 7 дней при 80 °С. ЖХ-МС показала значительное превращение исходного вещества в продукт. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли ацетонитрил (1,5 мл) и DMSO (0,3 мл). Смесь фильтровали через ародиск, и фильтрат очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0,1% TFA) с получением продукта из примера 446 в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 630,1 (M+); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,2, 6,3 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,58 (м, 2H), 7,53 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 0,77 – 0,67 (м, 4H).

**Пример 233, 268, 280, 298, 414. Соединения, полученные способом 53**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 53, включают следующие примеры.

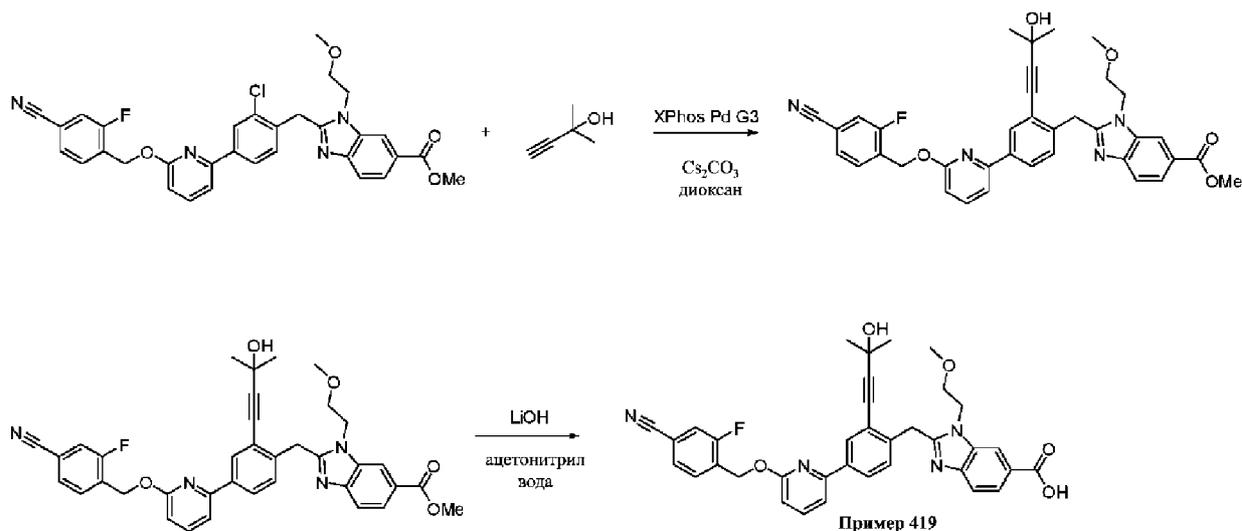
Пример	Структура/название/характеристика
233	 <p>2-(4-(2-(4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-3Н-имидазо [4,5-<i>b</i>]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS <i>m/z</i> 606; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,62 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1Н), 8,21 – 8,09 (м, 3Н), 7,58 (дд, <i>J</i> = 5,2, 1,9 Гц, 1Н), 7,43 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1Н), 7,38–7,25 (м, 2Н), 7,04 (д, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1Н), 6,95 (дд, <i>J</i> = 8,1, 1,9 Гц, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 4,63 (с, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 4,28 (д, <i>J</i> = 48,9 Гц, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 1,14 (к, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2Н), 0,76–0,65 (м, 2Н).</p>
268	 <p>2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS <i>m/z</i> 627,2; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,70 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 7,97 (дд, <i>J</i> = 10,6, 6,0 Гц, 1Н), 7,80 (т, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1Н), 7,75 – 7,57 (м, 4Н), 7,35 (дд, <i>J</i> = 11,6, 5,9 Гц, 1Н), 5,70 (с, 2Н), 4,59 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 4Н), 2,57 (с, 2Н), 0,96 – 0,78 (м, 4Н).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>280</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 592,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,70 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,4, 6,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 1,3 Гц, 1H), т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,75 – 7,56 (м, 4H), 7,28 (дд, J = 11,5, 5,8 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,62 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,76 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H).</p>
<p><b>298</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,6-дифторбензил)-3-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота: ES/MS m/z 603,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,68 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 8,3 Гц, 1H), J = 8,2 Гц, 2H), 7,79 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,61 – 7,50 (м, 2H), 5,70 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,35 (с, 1H), 4,23 (с, 1H), 1,21 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 0,74 (д, J = 5,8 Гц, 2H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
414	 <p>2-(4-(2-(4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 623,1; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (д, J = 5,1 Гц, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 7,90 (дд, J = 10,2, 6,2 Гц, 1Н), 7,80 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,64 – 7,57 (м, 2Н), 7,50 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1Н), 7,44 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 7,16 (д, J = 1,9 Гц, 1Н)), 7,04 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1Н), 5,45 (с, 2Н), 4,56 (с, 2Н), 4,48 (с, 2Н), 4,18 (д, J = 48,8 Гц, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 0,89–0,79 (м, 2Н), 0,77–0,67 (м, 2Н).</p>

**Пример 419. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

5 Способ 54



**Метил 2-(4-(2-(4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Во флакон добавляли метил-2-(2-хлор-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)

пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (полученный аналогично примеру 17) (40 мг, 0,068 ммоль), 2-метилбут-3-ин-2-ол (17,2 мг, 0,205 ммоль), xPhos Pd G3 (7,7 мг, 0,01 ммоль), карбоната цезия (67 мг, 0,21 ммоль) и диоксан (1,0 мл). Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 30 секунд и сосуд

5 закрывали. Смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С. После охлаждения неочищенную смесь непосредственно добавляли в колонку загрузки диоксида кремния. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/Hex) для получения требуемого продукта. ES/MS: 633,2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 419):** К раствору метил-2-(4-(2-(4-хлор-2-метоксибензил)окси)

10 пиридин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (10,4 мг, 0,016 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл)

добавляли моногидрат гидроксида лития (1,1 мг, 0,025 ммоль), растворенный в воде (0,2 мл). Смесь нагревали в герметичной пробирке при 100 °С в течение 3 минут.

15

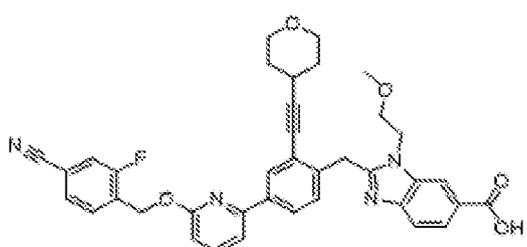
Охлажденную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0,1% TFA) с получением продукта из примера 419 в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 619,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,55 (с, 1H), 8,25 – 8,13 (м, 2H), 8,10 – 8,01 (м, 1H), 7,88 – 7,68 (м, 3H), 7,64 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,86 – 4,75 (м, 5H), 3,86 – 3,79 (м, 2H), 1,42 (с, 6H).

20

#### **Пример 438. Соединения, полученные способом 54**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 54, включают в себя следующий

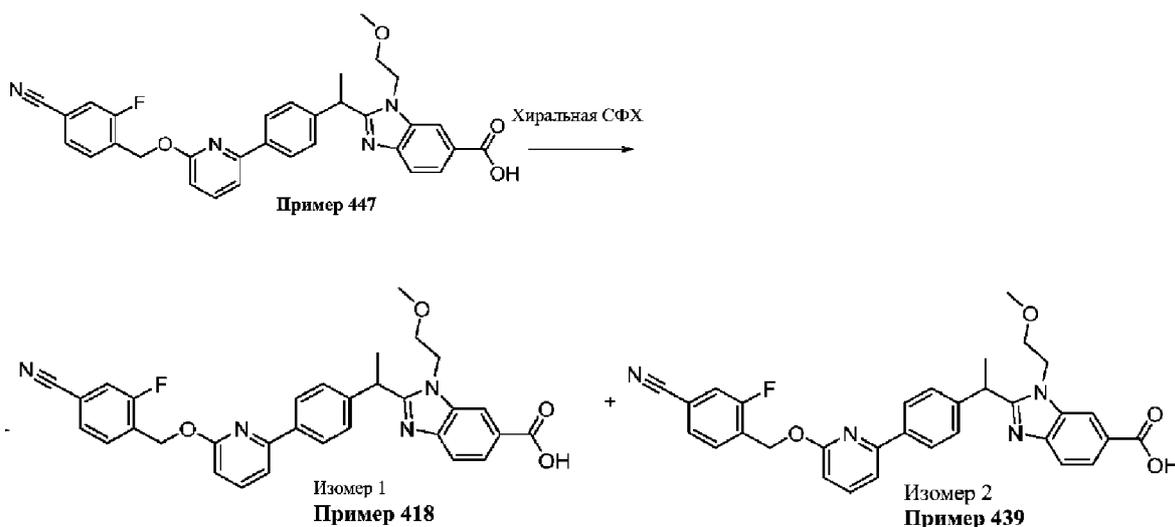
25 пример.

Пример	Структура/название/характеристика
438	

Пример	Структура/название/характеристика
	2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этинил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 645,3; <sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,55 (с, 1Н), 8,26–8,18 (м, 1Н), 8,13 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,02 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1Н), 7,89–7,68 (м, 3Н), 7,65–7,52 (м, 3Н), 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,66 (с, 2Н), 4,85 – 4,73 (м, 4Н), 3,85 – 3,74 (м, 4Н), 3,53 – 3,41 (м, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 2,84 (д, J = 9,1 Гц, 1Н), 1,75 (д, J = 13,3 Гц, 2Н), 1,51 (д, J = 9,4 Гц, 2Н).

**Примеры 418 и 439. 2-(1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)фенил)этил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 55**



**2-(1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил) фенил)этил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 418 и пример 439):** 2-(1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) фенил) этил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 447, полученный как описано в способе 5) В качестве смеси 2 стереоизомеров разделяли хиральную сверхкритическую жидкостную хроматографию (SFC) (колонка IG с 30% смесителем EtOH) с получением двух различных стереоизомеров.

**2-(1-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)фенил)этил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 418):** ES/MS: 551,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,45 (с, 1Н), 8,24–8,17 (м, 1Н), 8,09–7,99 (м, 2Н),

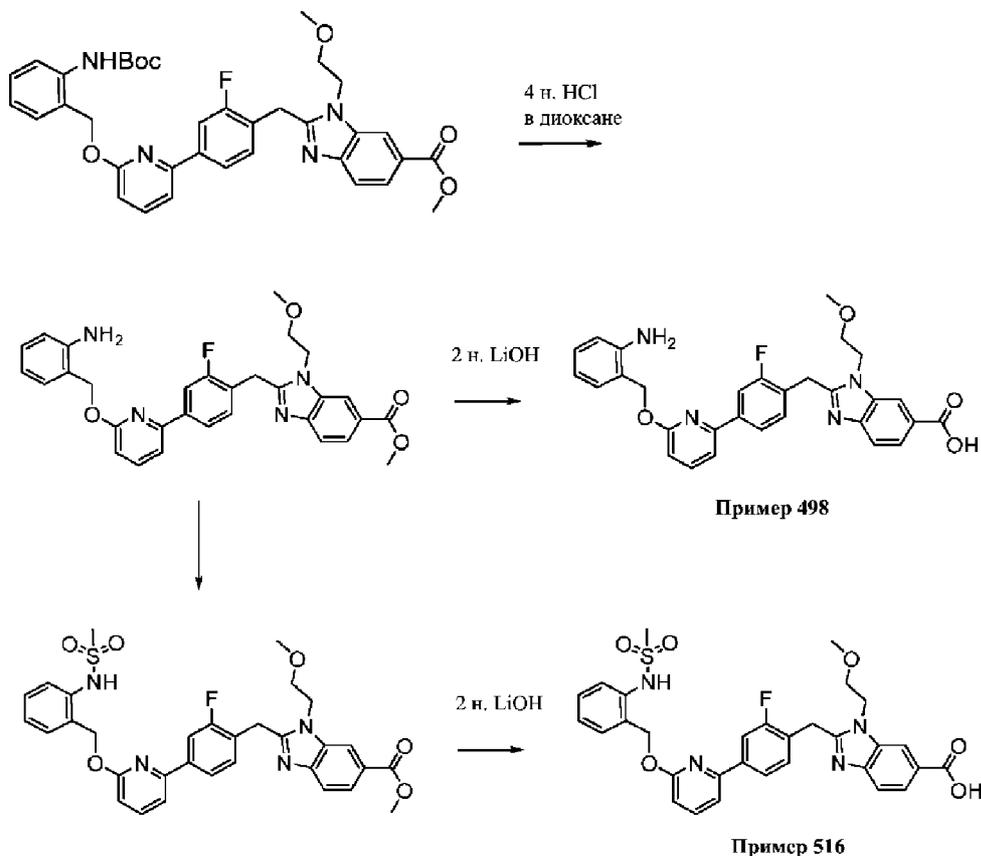
7,85 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,82–7,68 (м, 2H), 7,65 – 7,54 (м, 2H), 7,51 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,86 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,98 (дд, J = 28,8, 8,0 Гц, 1H), 4,74 – 4,47 (м, 2H), 3,76 – 3,61 (м, 1H), 3,61 – 3,44 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 1,92 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

5 **2-(1-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)фенил)этил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 439):** ES/MS: 551,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 8,08 – 8,02 (м, 2H), 7,85 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,81–7,70 (м, 2H), 7,63–7,53 (м, 2H), 7,51 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,00 (кв, J = 7,1 Гц, 1H), 4,95–4,89 (м, 1H), 4,60 (дт, J = 12,8, 4,0 Гц, 1H), 3,66 (дт, J = 9,3, 4,1 Гц, 1H),  
10 3,60–3,49 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 1,91 (д, J = 7,1 Гц, 3H).

**Пример 498. 2-(4-(6-(2-аминобензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Пример 516. 2-(2-фтор-4-(6-((2-(метилсульфонамидо)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:**

15 **Способ 56:**



**2-(4-(6-(2-аминобензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (пример 498):** Метил-2-(4-(6-((2-

((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (15 мг, 0,015 ммоль), полученный способом, описанным в способе 32, обрабатывали 0,5 мл 4 N HCl в диоксане при комнатной температуре. По завершении реакции смесь концентрировали с получением метил-2-(4-(6-((2-аминобензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H гидрохлоридную соль -бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, которую использовали без дополнительной очистки. Этот материал растворяли в 500 мкл метанола и обрабатывали 250 мкл 2N LiOH при 30 °C в течение ночи. Смесь подкисляли муравьиной кислотой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением 2-(4-(6-(2-аминобензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты. ES/MS m/z: 527,20 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,39 (с, 1H), 8,08 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,72 – 7,61 (м, 2H), 7,43 (т, J = 7,6 Гц, 1H)), 7,20 (дд, J = 15,0, 8,2 Гц, 3H), 7,03 – 6,89 (м, 2H), 6,74 – 6,62 (м, 2H), 6,44 (дд, J = 6,9, 1,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,67 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,79 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

**2-(2-фтор-4-(6-(2-(метилсульфонамидо)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 516):**

Метил-2-(4-(6-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (13 мг, 0,020 ммоль), полученный способом, описанным в способе 32, обрабатывали 0,5 мл 4 N HCl в диоксане при комнатной температуре. По завершении реакции смесь концентрировали с получением метил-2-(4-(6-((2-аминобензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H гидрохлоридную соль -бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, которую использовали без дополнительной очистки. Этот материал растворяли в дихлорметане (1 мл) и обрабатывали избытком диизопропиламина (> 5 экв.) и метансульфонилхлорида (> 2 экв.) при комнатной температуре в течение ночи с образованием метил-2-(2-фтор-4-(6-(2-(метилсульфонамидо) бензил)окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. Смесь концентрировали и затем повторно растворяли в 500 мкл метанола и обрабатывали 250 мкл 2N LiOH при 30 °C в течение ночи. Смесь подкисляли муравьиной кислотой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением 2-(2-фтор-4-(6-(2-(метилсульфонамидо) бензил)окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты. ES/MS m/z: 605,20 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,45 (с, 1H), 8,18–8,08 (м, 1H), 7,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 9,1, 6,9 Гц, 1H)), 7,38 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,31 – 7,19 (м, 3H), 7,07 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,3 Гц, 1H),

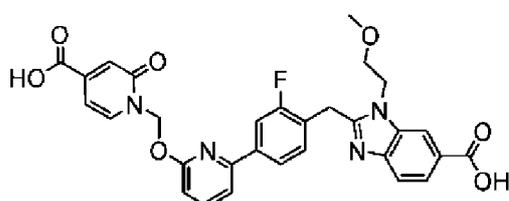
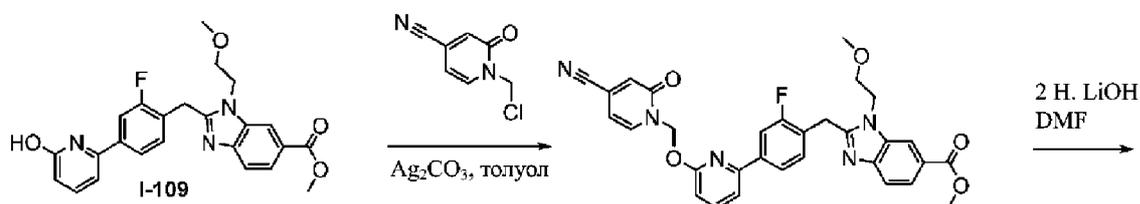
6,42 – 6,35 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,69 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,80 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,84 (с, 3H).

**Пример 502. 2-(4-(6-(4-карбамоил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

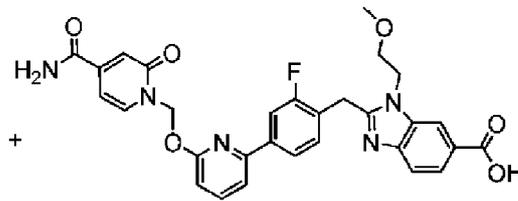
5 **Пример 503. 2-(4-(6-(4-карбокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Пример 513. 2-(4-(6-(4-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

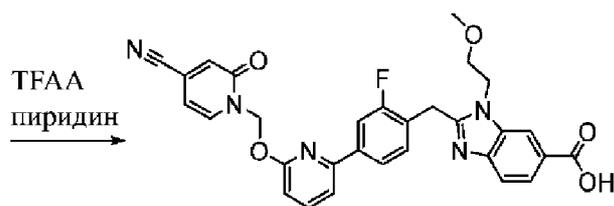
**Способ 57**



**Пример 503**



**Пример 502**



**Пример 513**

**2-(4-(6-(4-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:** Смесь

метил-2-(2-фтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (I-109, 20 мг, 0,046 ммоль), 1-(хлорметил)-2-оксо-1,2-

15 дигидропиридин-4-карбонитрила (23,2 мг, 0,138 ммоль) и карбоната серебра (51 мг, 0,184

ммоль) в толуоле (0,5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 30 минут, когда ЖХМС показала полное превращение в желаемый продукт. После охлаждения до комнатной

температуры смесь разводили дихлорметаном, фильтровали и концентрировали с получением метил-2-(4-(6-(4-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки. Остаток растворяли в DMF (200 мкл),

5 обрабатывали водным раствором LiOH (2M, 20 экв.) и перемешивали при 30 °C в течение ночи. Полученную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУК) с получением 2-(4-(6-(4-карбокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (пример 503) и 2-(4-(6-(4-карбамоил-2-оксопиридин-1(2H)-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (пример

10 502). Когда реакцию проводили при комнатной температуре, 2-(4-(6-(4-карбамоил-2-оксопиридин-1(2H)-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 502) получали и выделяли с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA). 2-(4-(6-(4-карбамоил-2-оксопиридин-1(2H)-

15 ил)метокси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 502) (13,9 мг, 0,024 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали трифторуксусным ангидридом (10 мг, 0,046 ммоль) при комнатной температуре с получением 2-(4-(6-(4-циано-2-оксопиридин-1 (2H)-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (пример

20 513), который концентрировали, подкисляли муравьиной кислотой и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA).

2-(4-(6-(4-карбокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 503):

ES/MS m/z: 573,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,50 (с, 1H), 8,24 – 8,13 (м, 1H), 8,04 – 7,94 (м, 3H), 7,84 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,38 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,31 (с, 3H).

25

2-(4-(6-(4-карбамоил-2-оксопиридин-1(2H)-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (Пример 502):

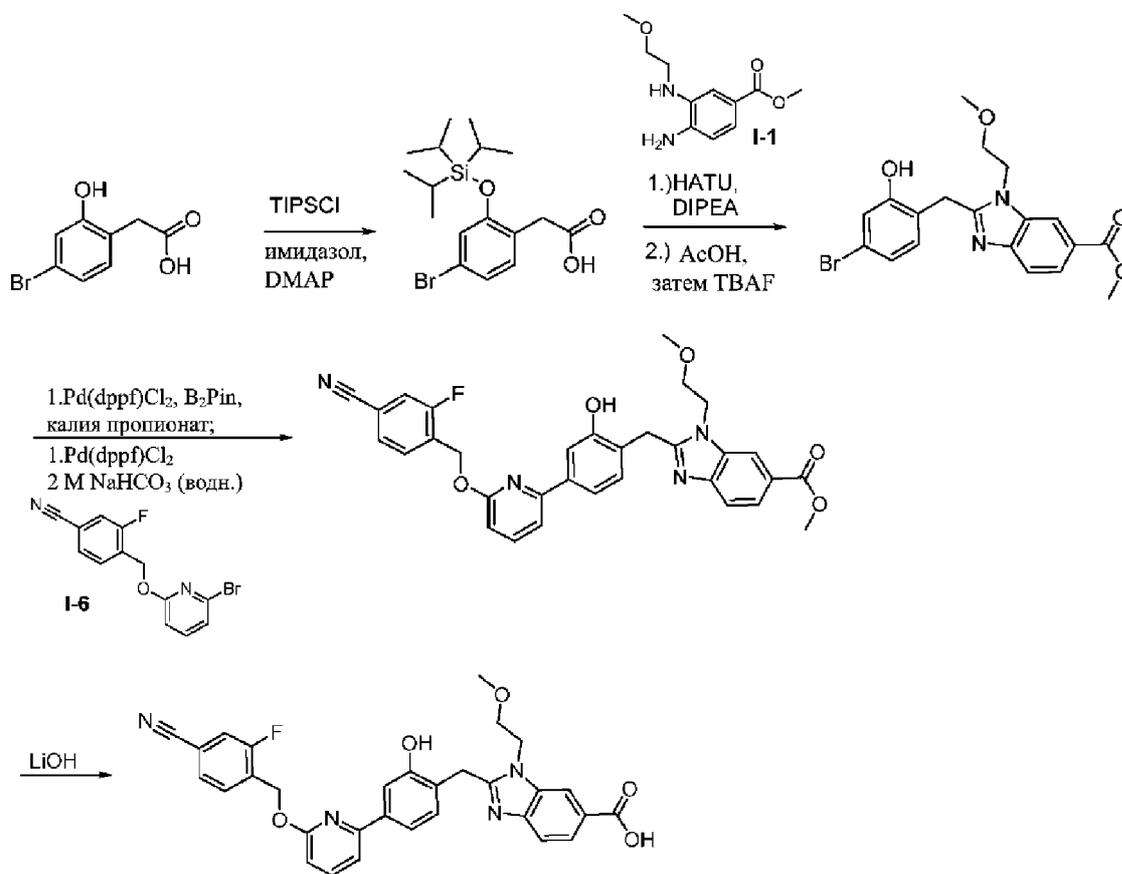
ES/MS m/z: 572,18 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (с, 1H), 8,20 – 8,13 (м, 1H), 8,00 (т, J = 8,1 Гц, 3H), 7,84 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,65 (дд, J = 7,2, 1,9 Гц, 1H), 6,38 (с, 2H), 4,74 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H).

30

2-(4-(6-(4-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (Пример 513): ES/MS m/z: 554,20 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (с, 1H), 8,24–8,16 (м, 1H), 8,05 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 2H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,49 (дд, J = 7,1, 1,8 Гц, 1H), 6,37 (с, 2H), 4,78 (т, Дж = 4,9 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H).

**Пример 181. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-гидроксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

10 **Способ 58**



**2-(4-бром-2-(триизопропилсилил)окси)фенил)уксусная кислота:** К 50 мл RBF, содержащей 2-(4-бром-2-гидроксифенил) уксусную кислоту (2,02г, 8,74 ммоль) в DMF (20 мл), добавляли имидазол (2,38г, 35,0 ммоль), триизопропилсилилхлорид (2,06 мл, 9,62 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (107 мг, 0,874 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор обрабатывали 1M HCl (40 мл), перемешивали в течение приблизительно 5 минут, затем экстрагировали EtOAc (40 мл), промывали соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с

получением указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 7,14 (с, 1H), 6,98 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 6,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,54 (д, J = 28,1 Гц, 2H), 1,10 (д, J = 7,5 Гц, 3H), 1,02 (с, 22H).

**Метил-2-(4-бром-2-гидроксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-**

5 **бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** К 50 мл RBF, содержащему 2-(4-бром-2-(триизопропилсилил) окси) фенил) уксусную кислоту (3,00г, 7,74 ммоль), метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино) бензоат (**I-1**, 1,65г, 7,36 ммоль) и 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (2,00г, 8,52 ммоль) в DMF (15 мл), добавляли DIPEA (6,13 мл, 35,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов. Раствор  
10 разводили EtOAc, промывали NH<sub>4</sub>Cl (водн.), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток затем растворяли в AcOH (9 мл) и переносили в RBF 50 мл. Раствор перемешивали при 60 °С в течение 4 ч. После подтверждения завершения конденсации с помощью ЖХМС добавляли TBAF (1M в THF, 8,75 ммоль, 8,75 мл) и раствор перемешивали в течение 20 минут. Раствор  
15 концентрировали и разделяли между 40 мл водного раствора бикарбоната и EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и хроматографировали (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке продукта. ES/MS: 419,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-**

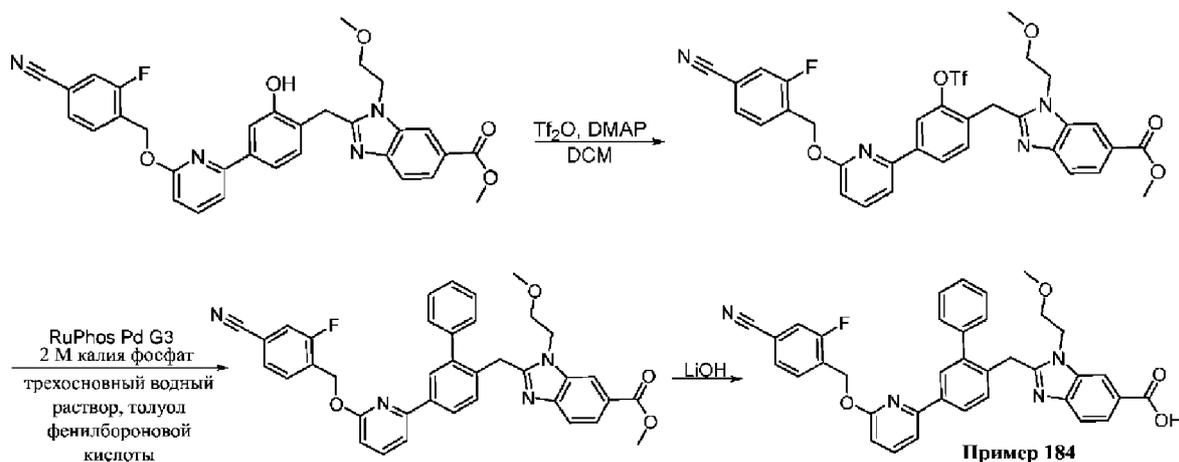
20 **гидроксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** В сосуд для микроволновой обработки объемом 20 мл добавляли метил-2-(4-бром-2-гидроксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (600 мг, 1,43 ммоль), пропионат калия (482 мг, 4,30 ммоль), бис (пинаколато) дибора (485 мг, 2,15 ммоль), 1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II) (159 мг, 0,22 ммоль) и диоксан (10,0  
25 мл). Полученную смесь дегазировали путем барботирования аргона ниже жидкой поверхности в течение 1 минуты, после чего флакон герметизировали и нагревали в микроволновом реакторе до 120 °С в течение 20 минут. После охлаждения флакон открывали и к смеси добавляли 4-[(6-бром-2-пиридил) оксиметил]-3-фторбензонитрил (**I-6** 483 мг, 1,57 ммоль), 1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия (II) (80 мг,  
30 0,11 ммоль) и карбоната натрия (2 M водн. раствор, 1,43 мл, 2,86 ммоль). Флакон закрывали, затем нагревали в микроволновом реакторе при 90 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждали и непосредственно добавляли в колонку для загрузки с диоксидом кремния. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/Hex) для получения требуемого продукта. ES/MS: 567,2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-гидроксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 181):**

К смеси метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-гидроксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (38,8 мг, 68,5 мкмоль) в ацетонитриле (3,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (8,6 мг, 0,205 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли аликвоту трифторуксусной кислоты (5,24 мкл, 68,5 мкмоль), смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный материал растворяли в DMF (1,5 мл). Смесь фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0,1% TFA) с получением продукта из **Примера 181** в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 553,4 (M+H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,43–8,39 (м, 1H), 8,13 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,83–7,78 (м, 2H), 7,78–7,72 (м, 1H), 7,67 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,61 – 7,56 (м, 2H), 7,56 – 7,53 (м, 1H), 7,50 – 7,47 (м, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,76 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H).

**Пример 184. 2-(5-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 59**



метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-((трифторметил)сульфонил)окси)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат: В RBF 25 мл, содержащей метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-гидроксибензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (400 мг, 0,706 ммоль) и DMAP (259 мг, 2,12 ммоль) добавляли безводный DCM (10 мл) после продувки аргоном в высушенную в виде тепловой пистолеты колбу. Смесь охлаждали до -78 °С. По каплям добавляли

трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (1 М в DCM, 0,741 мл, 0,741 ммоль). Раствор медленно нагревали до 0 °С путем переноса на ледяную баню. Раствор выливали в воду, затем экстрагировали DCM и сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали, затем очищали на колонке с нормальной фазой (65 -100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 699,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-(5-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат В**

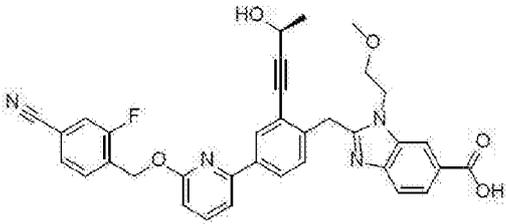
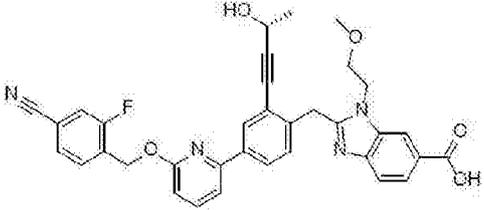
микроволновой пробирке объемом 2 мл добавляли метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-((трифторметил) сульфонил) окси) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (20,0 мг, 0,03 ммоль), фенолбороновую кислоту (5,24 мг, 0,04 ммоль), ruPhos Pd G3 (4,79 мг, 5,72 мкмоль), трехосновный фосфат калия (2 М, 0,07 мл, 0,143 ммоль) и толуол (2 мл). Смесь дегазировали путем барботирования аргона через пять минут, затем герметизировали и нагревали до 110 °С на нагревательном блоке в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 627,2 (M+H<sup>+</sup>).

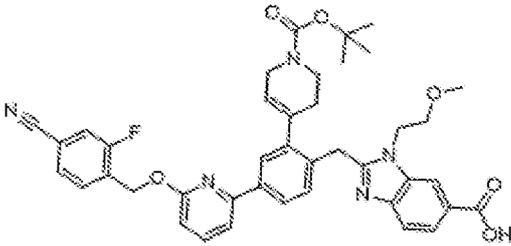
**2-((5-(6-((4-сапо-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример**

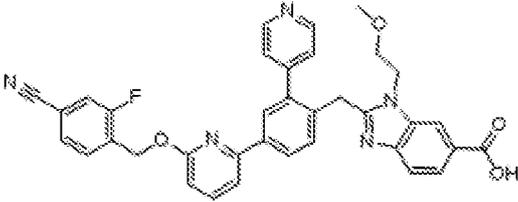
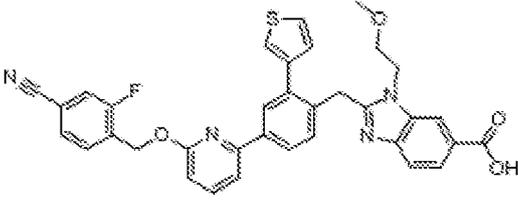
**184):** К смеси метил-2-(5-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (17,9 мг, 28,6 мкмоль) в ацетонитриле (3,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (3,60 мг, 0,08 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли аликвоту трифторуксусной кислоты (7,65 мкл, 0,08 ммоль), смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный материал растворяли в DMF (1,5 мл). Смесь фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0,1% TFA) с получением продукта **Пример 184** в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 613,3 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,40 – 8,35 (м, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,68 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,55–7,48 (м, 2H), 7,42–7,35 (м, 3H), 7,33–7,27 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,32 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,54 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,13 (с, 3H).

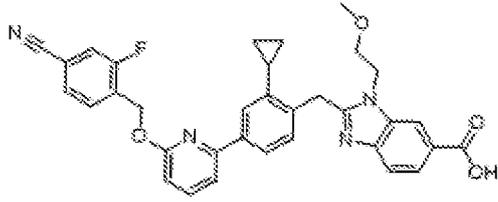
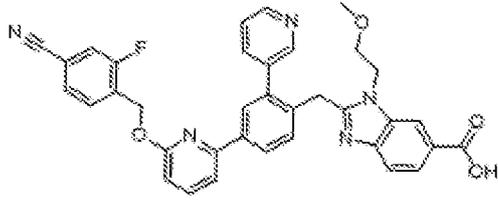
**Примеры 171,173,175,176,178,185,187,188,190,193. Соединения, полученные способом**

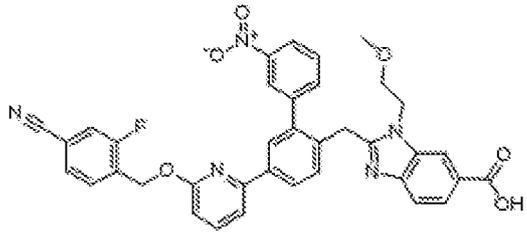
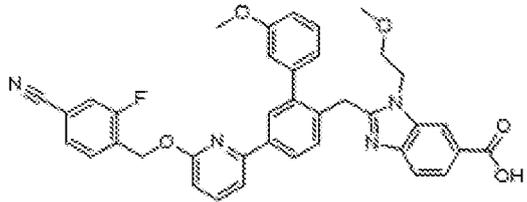
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 59, включают следующие примеры.

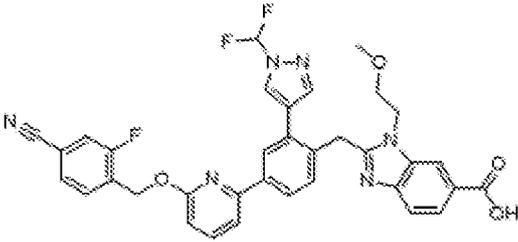
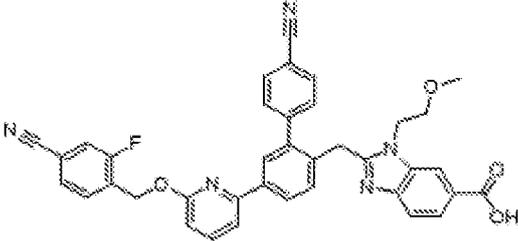
Пример	Структура/название/характеристика
171	<div style="text-align: center;">  <p>И</p>  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(3-гидроксипут-1-ин-1-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 605,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,48 (с, 1H), 8,20–8,12 (м, 2H), 8,02 (д, J = 16,8 Гц, 3H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 13,2, 7,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,66 (д, J = 6,6 Гц, 0H), 3,78 (с, 2H), 1,96 (с, 9H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
173	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 718,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,42 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,87 – 7,76 (м, 3H), 7,71 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 9,4 Гц, 4H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 8,1 Гц, 1H), с, 3H), 4,68 (с, 2H), 4,50 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,32 (с, 2H), 1,47 (с, 8H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
175	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-4-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 614,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,68 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,10 – 8,03 (м, 1H), 7,94 (д, J = 9,7 Гц, 2H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 – 7,63 (м, 4H), 7,55 (дд, J = 16,8, 7,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,29 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,56 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,13 (с, 3H).</p>
176	 <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(тиофен-3-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 619,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,40 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,05 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,89 – 7,73 (м, 2H), 7,69 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,56 – 7,41 (м, 3H), 7,35 (дд, J = 3,0, 1,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 4,9, 1,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,40 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,59 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H).</p>

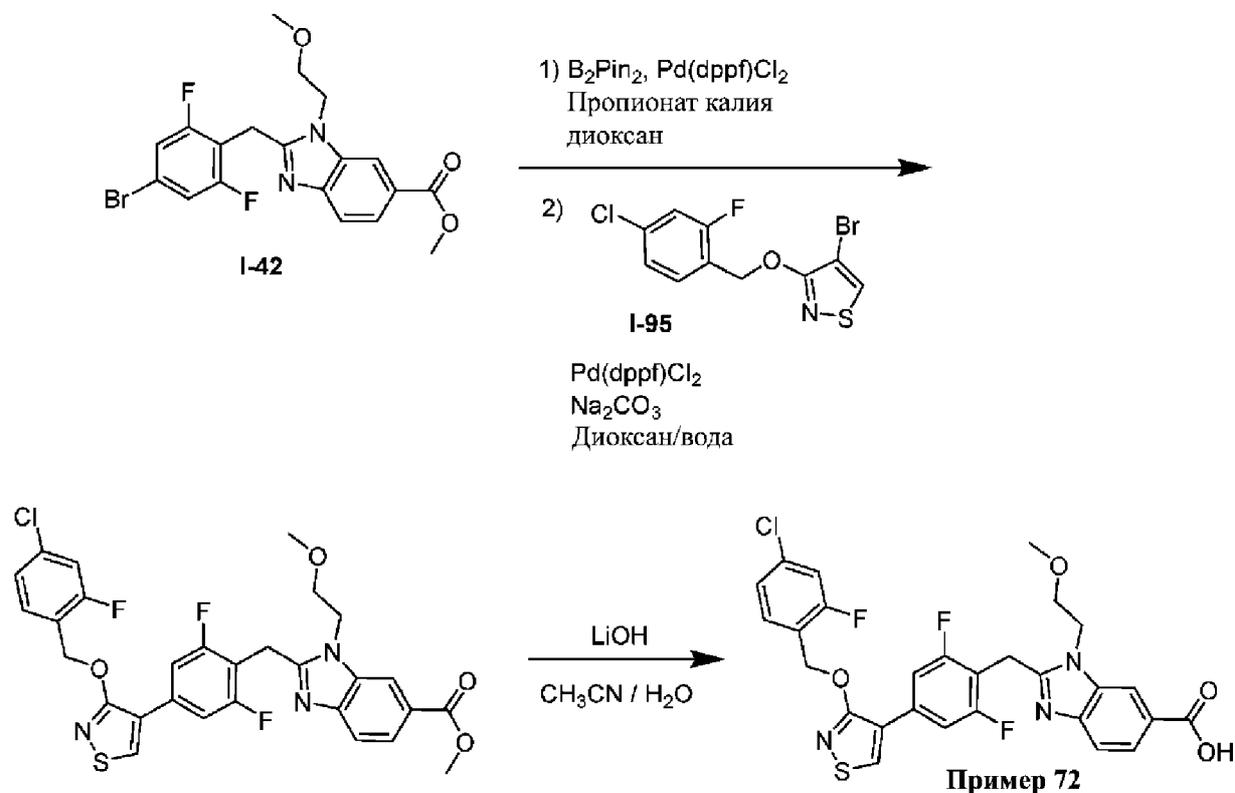
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>178</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-циклопропилбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 577,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,44 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,13 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,85–7,67 (м, 6H), 7,62–7,56 (м, 2H), 7,52 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,61 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,74 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,27 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 0,94 – 0,86 (м, 2H), 0,70 (дд, J = 5,4, 1,9 Гц, 2H).</p>
<p><b>185</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-(пиридин-3-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 614,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,73 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,70–8,66 (м, 1H), 8,23 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,10–8,03 (м, 2H), 8,01 – 7,95 (м, 2H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,69 (дт, J = 7,7, 3,4 Гц, 2H), 7,64 – 7,50 (м, 3H), 7,50 – 7,44 (м, 2H), 6,89 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,30 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,56 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,13 (с, 2H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>187</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(5-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-2-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 658,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,38 (т, J = 3,5 Гц, 1H), 8,23 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,14 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 7,96 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,89–7,64 (м, 5H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 7,45–7,33 (м, 1H), 6,91 (т, Дж = 6,6 Гц, 1H), 5,60 (т, J = 3,4 Гц, 2H), 4,63 (т, J = 3,3 Гц, 2H), 4,36 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,59 – 3,52 (м, 2H), 3,14 – 3,05 (м, 3H).</p>
<p><b>188</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(5-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-2-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 643,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,33 (с, 1H), 8,11 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,77–7,71 (м, 1H), 7,67 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,58–7,53 (м, 1H), 7,53–7,45 (м, 2H), 7,39 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,31 (к, J = 6,0, 3,5 Гц, 1H), 6,89 (кв, J = 10,4, 8,5 Гц, 4H), 6,78 (с, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,32 – 4,23 (м, 2H), 3,66 (д, J = 3,1 Гц, 3H), 3,56 – 3,46 (м, 2H), 3,14 (д, J = 3,2 Гц, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>190</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 653,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,31–8,25 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07–7,96 (м, 2H), 7,86–7,77 (м, 2H), 7,71 (дд, J = 10,1, 5,4 Гц, 2H), 7,60–7,49 (м, 3H), 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,38 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,61 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H).</p>
<p><b>193</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4'-циано-5-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 638,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,30 (с, 1H), 8,05 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 19,3, 7,0 Гц, 4H), 7,67 (с, 1H), 7,61–7,36 (м, 7H), 6,90 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,13 (д, J = 4,8 Гц, 3H).</p>

**Пример 72. 2-(4-(3-(4-хлор-2-фторбензил)окси)изотиазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

Способ 60



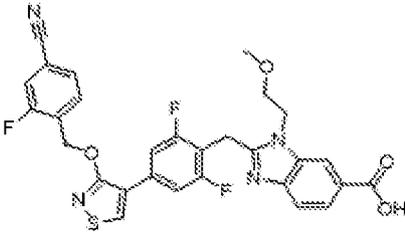
5                    **Метил-2-(4-(3-(4-хлор-2-фторбензил)окси)изотиазол-4-ил)-2,6-**  
**дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Во флакон  
добавляли метил-2-[(4-бром-2,6-дифторфенил) метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-  
карбоксилат (I-42, 80,0 мг, 0,000182 моль), дихлорпалладий (II) ферроцен]  
дихлорпалладий(II) (0,0203г, 2,73e-5 моль) и бис (пинаколато) диборон (0,0601г, 0,000237  
10 моль), пропионат калия (0,00613г, 0,000546 моль), а затем 1,4-диоксан (1,50 мл). Аргон  
барботировали через раствор в течение 3 мин, затем смесь нагревали до 110 °С в течение  
45 мин. К смеси добавляли водный карбонат натрия (2,0 М, 0,182 мл, 0,000364 моль),  
[1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II) (0,0101г, 1,37e-5 моль) и 4-  
бром-3-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси] изотиазол (I-95, 0,0588г, 0,000182 моль). Аргон  
15 барботировали через раствор в течение 3 мин, затем смесь нагревали до 80 °С в течение 1  
ч. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под*  
*вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в  
гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 602,4 (M+H<sup>+</sup>).

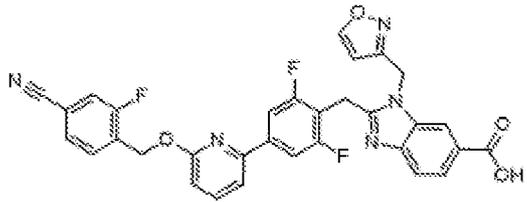
20                    **2-(4-(3-(4-хлор-2-фторбензил)окси)изотиазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-1-**  
**(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 72):** К смеси

метил-2-[4-[3-[(4-хлор-2-фтор-фенил) метокси] изотиазол-4-ил]-2,6-дифторфенил] метил]-  
 3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (76,4 мг, 127 мкмоль) в ацетонитриле  
 (1,00 мл) и воде (0,33 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (16,0 мг, 0,381 ммоль)  
 и сосуд закрывали и нагревали при 100 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили  
 5 добавлением 50 мкл TFA и очищали неочищенную смесь непосредственно с помощью  
 ОФ-ВЭЖХ (0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA воды, градиент 15 мин, колонка: Gemini5  $\mu$ M,  
 nX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в  
 виде соли бис-TFA в виде лиофилизированного твердого вещества. ES/MS m/z: 588,3  
 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,92 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H),  
 10 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,89–7,84 (м, 2H), 7,80–7,75 (м, 1H), 7,73 (дд, J =  
 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,63  
 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 0,90–0,83 (м, 2H), 0,78–0,69 (м,  
 2H).

**Пример 76, 594. Соединения, полученные способом 60**

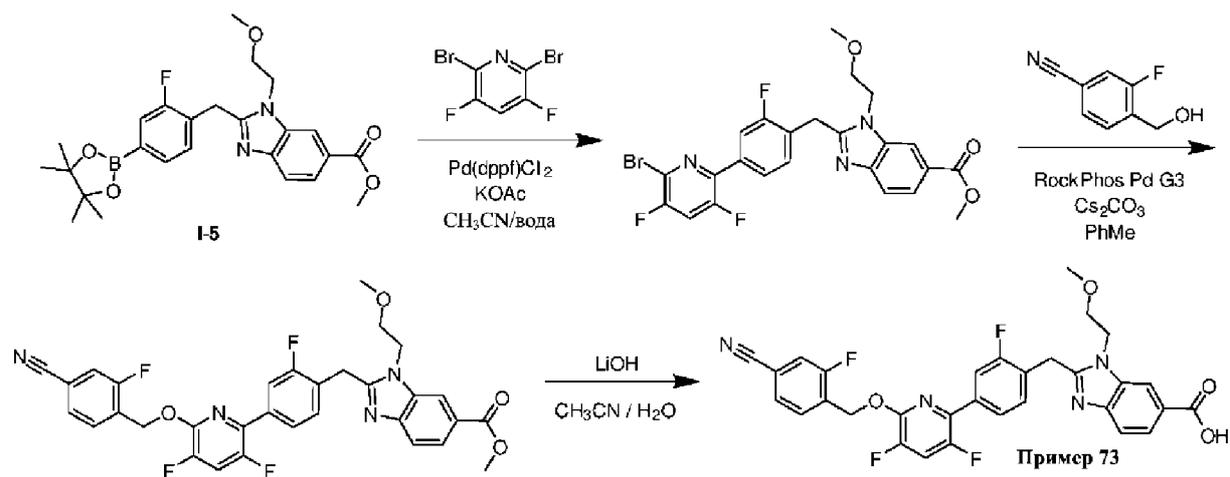
15 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с  
 использованием общего пути, описанного в способе 60, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
76	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(3-(4-циано-2-фторбензил) окси) изотиазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-        1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z        579,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 9,02 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J =        1,3 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,78 – 7,70 (м, 2H), 7,66-7,58 (м,        3H), 7,33 (дд, J = 10,3, 6,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,78 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,70        (с, 2H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  <math>\delta</math> 9,02 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц,        1H), 7,78 – 7,70 (м, 2H), 7,66-7,58 (м, 3H), 7,33 (дд, J = 10,3, 6,2 Гц, 1H),        5,66 (с, 2H), 4,78 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H),        3,29 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
594	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1-(изоксазол-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:  ES/MS m/z 596,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95–7,85 (м, 2H), 7,85–7,68 (м, 7H)), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,63 (с, 2H), 4,47 (с, 2H); Мультиплетный отчет <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,38 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 1,5, 0,6 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,19–7,01 (м, 3H), 5,56 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,94 (с, 3H).</p>

**Пример 73. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 61**



**Метил-2-(4-(6-бром-3,5-дифторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** В сосуд для микроволновой обработки добавляли 2,6-дибром-3,5-дифторпиридин (100 мг, 0,366 ммоль), метил-2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (**I-5**, 177 мг, 0,37 ммоль) и (1,1'-бис (дифенилфосфино)

10

ферроцен)-дихлорпалладия (II) (0,0207г, 2,93e-5 моль). Добавляли ацетонитрил (3,0 мл) и 1,0 М ацетат калия в воде (1,00 М, 0,916 мл, 0,92 ммоль), аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 100 °С в микроволновом реакторе в течение 20 мин. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 554,6 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Во флакон

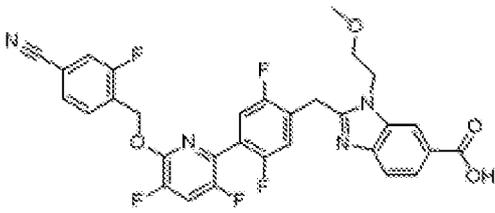
добавляли метил-2-[4-(6-бром-3,5-дифтор-2-пиридил)-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилата (57,0 мг, 0,000107 моль), 3-фтор-4-(гидроксиметил) бензонитрила (0,0322г, 0,000213 моль), Pd RockPhos G3 (0,0134г, 1,60e-5 моль) и карбоната цезия (0,104г, 0,000320 моль) с последующим толуолом (1,50 мл). Аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 110 °С в течение 16 ч. Добавляли еще один участок Pd RockPhos G3 (0,0134г, 1,60e-5 моль), аргон барботировали через смесь в течение 3 минут и смесь нагревали до 110 °С в течение еще 24 часов. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 605,2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 73):**

К смеси метил-2-[4-[6-(4-циано-2-фторфенил) метокси]-3,5-дифтор-2-пиридил]-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (22,4 мг, 37,1 мкмоль) в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (0,33 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (4,66 мг, 0,111 ммоль) и сосуд закрывали и нагревали при 80 °С в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 50 мкл TFA и очищали неочищенную смесь непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA воды, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ES/MS m/z: 591,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56–8,54 (м, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,88–7,83 (м, 1H), 7,81–7,71 (м, 4H), 7,67–7,59 (м, 2H), 7,54 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,85 (с, 3H), 4,82–4,79 (м, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H).

### Пример 538. Соединения, полученные способом 61

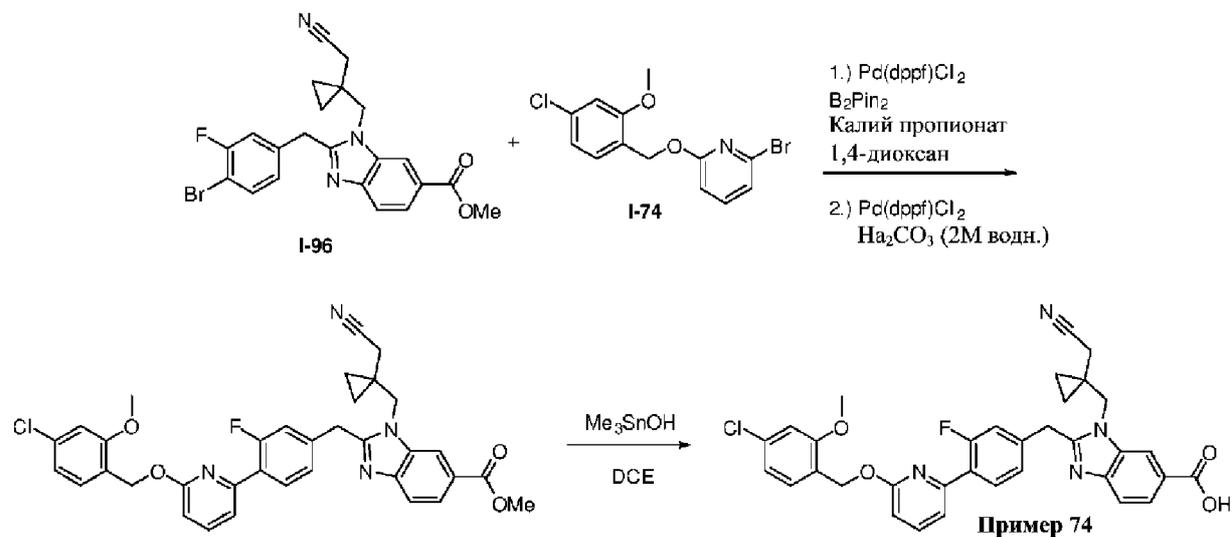
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 61, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
538	 <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 609,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,27 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,61 (д. дд, J = 9,5, 8,6 Гц, 1H), 7,57–7,51 (м, 1H), 7,42 (дд, J = 3,2, 1,5 Гц, 2H), 7,38–7,29 (м, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,51–4,35 (м, 2H), 3,84–3,65 (м, 2H), 3,64–3,51 (м, 2H), 3,14 (с, 3H).</p>

5

### Пример 74. 2-(4-(6-(4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

#### Способ 62



**Метил-2-(4-(6-(4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат**

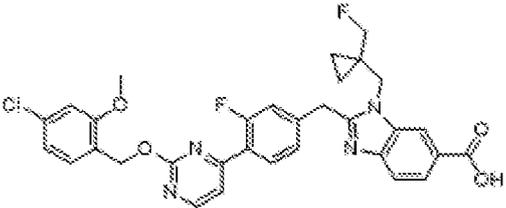
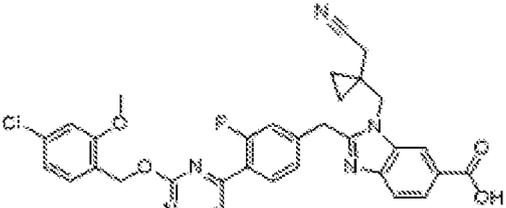
Во флакон добавляли метил-2-[(4-бром-3-фторфенил) метил]-3-[1-(цианометил) циклопропил] метил] бензимидазол-5-карбоксилат (I-96,80,0 мг, 0,18 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II) (0,0195г, 2,63e-5 ммоль), бис (пинаколато) дибора (0,0579г, 0,23 ммоль) и пропионата калия (0,089г, 0,56 ммоль), а затем 1,4-диоксан (1,60 мл). Аргон барботировали через раствор в течение 3 мин, затем смесь нагревали до 110 °С в течение 45 мин. К смеси добавляли водный карбонат натрия (2,00 М, 0,18 мл, 0,29 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II) (0,0098г, 1,1e-5 ммоль) и 2-бром-6-[(4-хлор-2-метоксифенил) метокси] пиридин (I-74,0,0578г, 0,18 ммоль). Аргон барботировали через раствор в течение 3 мин, затем смесь нагревали до 80 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали через CСe1а, элюируя DСM, и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 625,2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(6-(4-хлор-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 74):**

К раствору метил-2-[4-[6-[(4-хлор-2-метоксифенил) метокси]-2-пиридил]-3-фторфенил] метил]-3-[1-(цианометил) циклопропил] метил] бензимидазол-5-карбоксилат (48,7 мг, 77,9 мкмоль) в DCE (1,00 мл) добавляли гидроксид триметилолова (0,14г, 0,78 ммоль) и смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 50 мкл TFA и очищали неочищенную смесь непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-71,60% 0,1% TFA-ACN в 0,1% воде TFA, градиент 15 мин, колонка: Gemini5 uM, nX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде бис TFA-соли. ES/MS m/z: 611,4 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34–8,32 (м, 1H), 7,96 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,86–7,80 (м, 1H), 7,69 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 – 7,41 (м, 2H), 7,39 – 7,32 (м, 2H), 7,13 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,54 (д, J = 10,8 Гц, 4H), 3,85 (с, 3H), 2,69 (с, 2H), 0,74 – 0,68 (м, 4H).

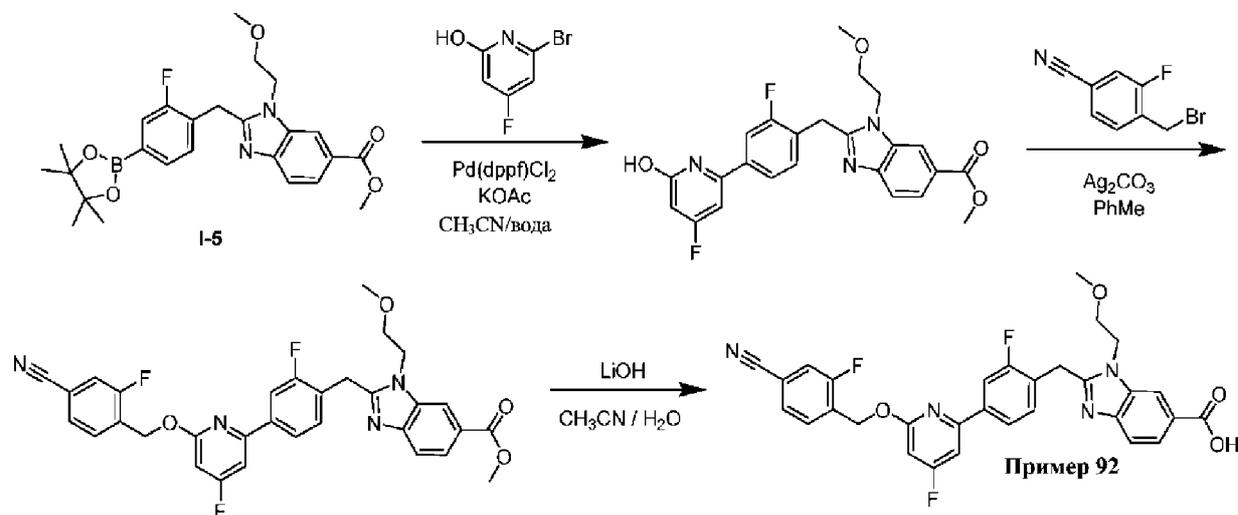
**Пример 75, 93. Соединения, полученные способом 62**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 62, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
75	 <p>2-(4-(2-(4-хлор-2-метоксибензил) окси) пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-1-(1-(фторметил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 605,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,07 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 – 7,34 (м, 2H), 7,15 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,55 – 4,49 (м, 4H), 4,23 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 0,84–0,77 (м, 2H), 0,72–0,68 (м, 2H).</p>
93	 <p>2-(4-(2-(4-хлор-2-метоксибензил) окси) пиримидин-4-ил)-3-фторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 612,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 5,2, 2,1 Гц, 1H), 7,46 – 7,36 (м, 3H), 7,15 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,55–4,49 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 2,68 (с, 2H), 0,72 – 0,66 (м, 4H).</p>

**Пример 92. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота**

**Способ 63**



5                    **Метил-2-(2-фтор-4-(4-фтор-6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** К микроволновой пробирке добавляли метил-2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (**I-5**) (60,0 мг, 0,128 ммоль), 6-хлор-4-фторпиридин-2-ола (22,7 мг, 0,154 ммоль) и (1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен)-дихлорпалладия (II) (7,25 мг, 1,02·10<sup>-5</sup> моль). Добавляли ацетонитрил (1,10 мл) и 1,0 М ацетат калия в воде (1,00 М, 0,256 мл, 0,256 ммоль), аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 80 °С в микроволновом реакторе в течение 10 мин. Смесь фильтровали через CСe1а, элюируя DCM, и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в 15 гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 454,3 (M+H<sup>+</sup>).

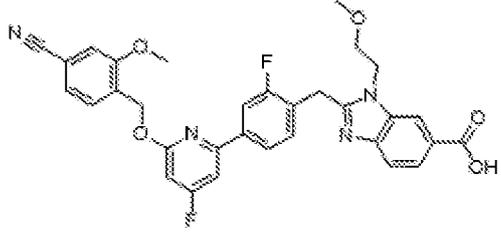
20                    **Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-4-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Во флакон добавляли метил-2-[2-фтор-4-(4-фтор-6-гидрокси-2-пиридил) фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (21,0 мг, 0,0463 ммоль), 4-(бромметил)-3-фторбензонитрила (0,0124г, 0,0579 ммоль) и карбоната серебра (0,0383г, 0,139 ммоль) с последующим толуолом (0,750 мл) и смесь перемешивали при 90 °С в течение 14 ч. Смесь фильтровали через фритированную воронку, элюируя DCM, и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ES/MS m/z: 599,2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(фторметил) циклопропил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота (пример 92):** К смеси метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-метоксифенил) метокси]-4-фтор-2-

5 пиридил]-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (27,7 мг, 46,3 мкмоль) в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (0,33 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (5,83 мг, 0,139 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 50 мкл TFA и очищали неочищенную смесь непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-65,44% 0,1% TFA-ACN в 0,1% воде TFA, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в 10 заголовке соединения в виде соли TFA. ES/MS m/z: 585,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49–7,37 (м, 3H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,71–6,65 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,72–4,68 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,77 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

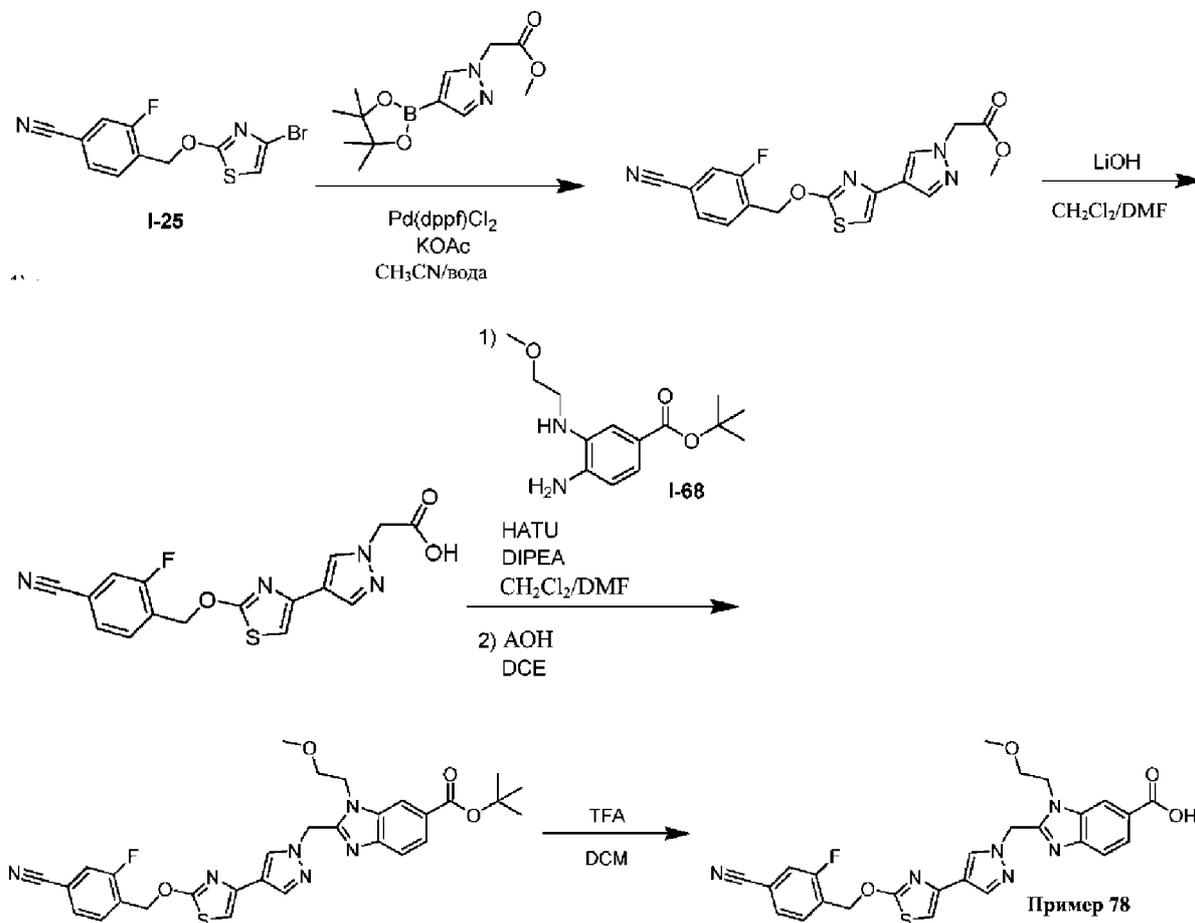
15 **Пример 77. Соединения, полученные способом 63**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 63, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
77	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-метоксибензил)окси)-4-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 585,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49–7,37 (м, 3H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,71–6,65 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,72–4,68 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,77 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).</p>

**Пример 78. 2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)тиазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 64**



5 **Метил-2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)тиазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетат:** В сосуд для микроволновой обработки добавляли этил 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиразол-1-ил] ацетат (86,4 мг, 0,31 ммоль) и ацетонитрил (2,11 мл) с последующим добавлением 4-[(4-бромтиазол-2-ил) оксиметил]-3-фторбензонитрила (**I-25**, 69,0 мг, 0,22 ммоль), (1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен)-дихлорпалладий (II) (0,0187г, 2,4e-5 моль) и 1,0 М ацетата калия в воде (1,00 М, 0,661 мл, 0,66 ммоль), аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 110 °С в микроволновом реакторе в течение 45 мин. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением

10

15 указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 387,1 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)тиазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота:** К смеси этил 2-[4-[2-[(4-циано-2-фторфенил) метокси] тиазол-4-ил] пиразол-1-ил] ацетата (61,5 мг, 159 мкмоль) в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (1,00 мл)

добавляли моногидрат гидроксида лития (20,0 мг, 0,477 ммоль) и смесь нагревали до 60 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 5% водной лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ES/MS m/z: 359,1 (M+H<sup>+</sup>)

**Трет-бутил 2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)тиазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат К**

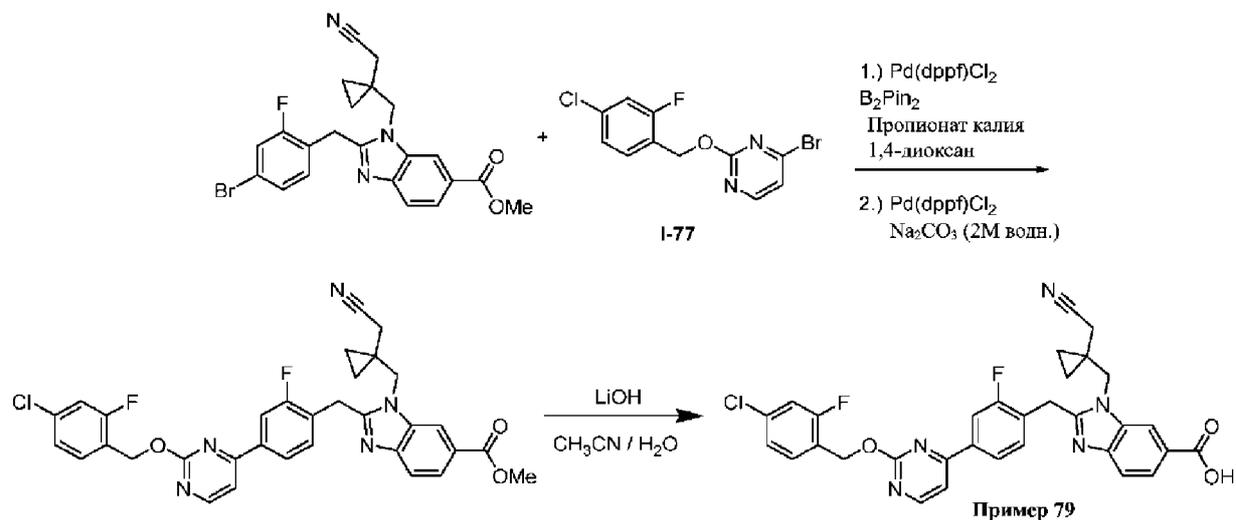
раствору трет-бутил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино) бензоата (**I-68**) (40,7 мг, 0,153 ммоль) в DMF (1,00 мл) добавляли 2-[4-[2-[(4-циано-2-фторфенил) метокси] тиазол-4-ил] пиразол-1-ил] уксусную кислоту (49,8 мг, 0,139 ммоль), 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий гексафторфосфат (HATU) (63,4 мг, 0,167 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (дистиллированные, 99,5%) (0,121 мл, 0,695 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и смесь экстрагировали DCM (3x). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток растворяли в AcOH (1,5 мл) и смесь нагревали до 60 °С в течение 1 часов. Смесь концентрировали *под вакуумом*, неочищенный остаток растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2x). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 589,1 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)тиазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 78):** К смеси трет-бутил 2-[4-[2-[(4-циано-2-фторфенил) метокси] тиазол-4-ил] пиразол-1-ил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (17,8 мг, 30,2 мкмоль) в DCM (1,00 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4,63,3 мл, 0,605 ммоль), флакон закрывали и смесь нагревали до 50 °С в течение 2 часов. Неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-55,75% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA воды, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ES/MS m/z: 533,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,44–8,39 (м, 1H), 8,14–8,07 (м, 2H), 7,94–7,90 (м, 1H), 7,82–7,75 (м, 2H),

7,65–7,59 (м м, 2H), 6,95 (с, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,72 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,71 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

**Пример 79. 2-(4-(2-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

5 **Способ 65**



**Метил-2-(4-(2-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-**

**карбоксилат** Во флакон добавляли метил-2-[(4-бром-3-фторфенил) метил]-3-[1-

10 (цианометил) циклопропил] метил] бензимидазол-5-карбоксилат (60 мг, 0,13 ммоль) (синтезировали аналогично I-96), [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия (II) (0,015г, 1,97e-5 моль), бис (пинаколато) дибора (0,043г, 0,17 ммоль) и пропионата калия (0,044г, 0,39 ммоль), а затем 1,4-диоксан (1,20 мл). Аргон барботировали через раствор в течение 3 мин, затем смесь нагревали до 110 °С в течение 45 мин. К смеси

15 добавляли водный карбонат натрия (2,00 М, 0,13 мл, 0,26 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II) (0,0073г, 9,86e-6 моль) и 4-бром-2-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси] пиримидин (I-77, 0,044г, 0,14 ммоль). Аргон барботировали через раствор в течение 3 мин, затем смесь нагревали до 80 °С в течение 90 мин. Смесь

20 фильтровали через CСe1а, элюируя DCM, и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 614,2 (M+H<sup>+</sup>).

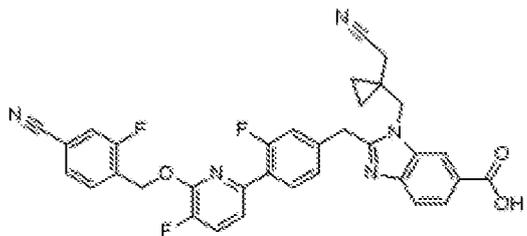
**2-(4-(2-(4-хлор-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(цианометил) циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 79):**

25 К смеси метил-2-[4-[2-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси] пиримидин-4-ил]-3-фторфенил]

метил]-3-[1-(цианометил) циклопропил] метил] бензимидазол-5-карбоксилат (49,0 мг, 79,8 мкмоль) в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (0,33 мл) добавляли гидроксидогидрат лития (10,0 мг, 0,239 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 30 мин. Смесь выливали в 5% водную лимонную кислоту и смесь экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток поглощали в DMF и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-63,67% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA воды, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ES/MS m/z: 600,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 10,0, 2,1 Гц, 1H), 7,46–7,33 (м, 3H), 5,51 (с, 2H), 4,54 (с, 4H), 2,68 (с, 2H), 0,73–0,67 (м, 4H).

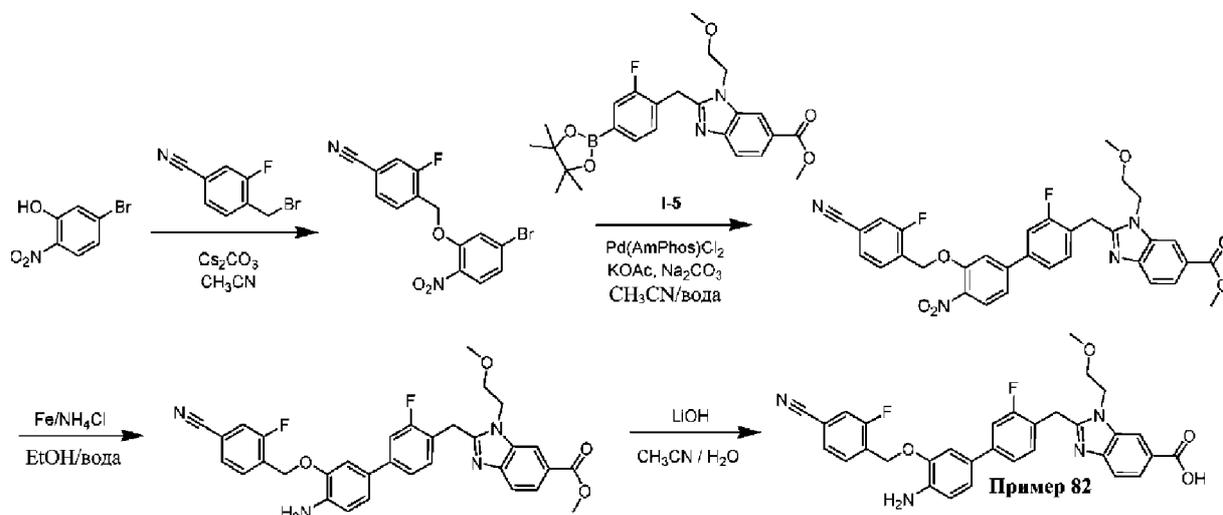
**Пример 95. Соединения, полученные способом 65**

15 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 65, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
95	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 608,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,59 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,00 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 – 7,73 (м, 2H), 7,69 – 7,50 (м, 4H), 7,37 – 7,27 (м, 2H), 5,70 (с, 2H), 4,71 (д, J = 23,4 Гц, 4H), 2,61 (с, 2H), 1,00 – 0,85 (м, 4H).</p>

**Пример 82. 2-(4'-амино-3'-(4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 66**



5 **4-(5-бром-2-нитрофенокси)метил)-3-фторбензонитрил:** Во флакон добавляли 3-бром-5-фторфенол (300 мг, 1,57 ммоль), 4-(бромметил)-3-фторбензонитрил (370 мг, 1,73 ммоль) и карбонат цезия (930 мг, 2,86 ммоль), а затем ацетонитрил (5,00 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч при 60 °С. Смесь выливали в воду и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением указанного в  
10 заголовке соединения.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,89 – 7,85 (м, 2H), 7,61 – 7,57 (м, 1H), 7,45 (дд,  $J = 9,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J = 1,9$  Гц), 1H), 7,33 – 7,29 (м, 1H), 5,34 (с, 2H).

**Метил-2-(3'-(4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-4'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат К**  
15 микроволновой пробирке добавляли метил-2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (100 мг, 0,21 ммоль) метил]-3-фторбензонитрила (79 мг, 0,22 ммоль), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (0,012г, 1,1e-5 моль), карбоната натрия (0,068г, 0,64 ммоль) и ацетата калия (0,042г, 0,64 ммоль). Добавляли ацетонитрил (1,10  
20 мл) и воду (0,55 мл), аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 110 °С в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Смесь фильтровали через  $\text{CCe}_4$ , элюируя DCM, и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS  $m/z$ : 613,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Метил-2-(4'-амино-3-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-[1,1'-**

**бифенил]-4-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Во

флаконе, содержащему метил-2-[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-4-нитрофенил]-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (61,0 мг, 0,0996

5 ммоль) в этаноле (1,80 мл) и воде (0,200 мл) добавляли хлорид аммония (0,0107г, 0,199 ммоль) и железо (0,0556г, 0,996 ммоль) и смесь нагревали до 80 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит, элюировали DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Остаток поглощали DCM и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2х). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом* с получением неочищенного продукта. ES/MS m/z: 583,3 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4'-амино-3'-(4-циано-2-фторбензил)окси)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример**

15 **82):** К смеси метил-2-[4-[3-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-5-метоксифенил]-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (119 мг, 199 мкмоль) в ацетонитриле (3,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли гидроксид лития, моногидрат (25,1 мг, 0,597 ммоль) и смесь нагревали до 60 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 5% водной лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3х).

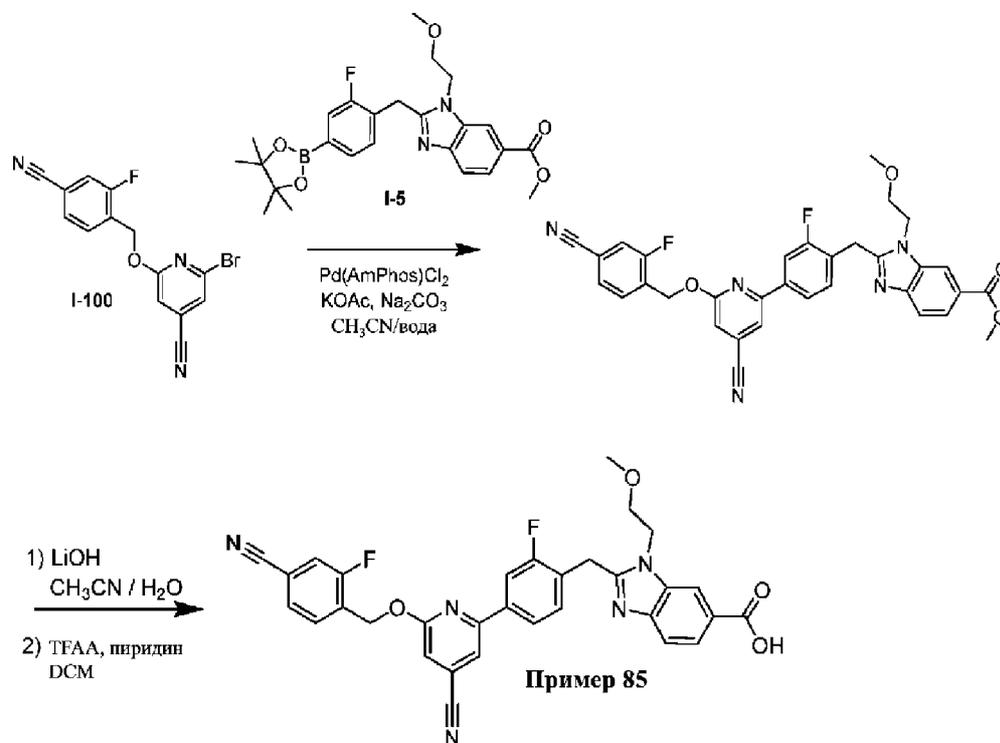
20 Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*.

Неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-45,99% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA с водой, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли бис-TFA.

25 ES/MS m/z: 569,5 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,55–8,52 (м, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89–7,83 (м, 1H), 7,79–7,75 (м, 1H), 7,69 – 7,63 (м, 2H), 7,55 – 7,45 (м, 3H), 7,40 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,86 (с, 3H), 4,79 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 3H).

**Пример 85. 2-(4-(4-циано-6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

Способ 67



5 **Метил-2-(4-(4-циано-6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** К микроволновой пробирке добавляли метил-2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил] метил-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (I-5, 100 мг, 0,21 ммоль), 2-бром-6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси] пиридин-4-карбонитрил (I-100, 65 мг, 0,22

10 ммоль), бис (ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин) дихлорпалладия(II) (0,012г, 1,1e-5 моль), карбоната натрия (0,068г, 0,64 ммоль) и ацетата калия (0,042г, 0,64 ммоль). Добавляли ацетонитрил (1,10 мл) и воду (0,55 мл), аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 110 °С в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целит, элюировали DCM и концентрировали фильтрат

15 *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 594,3 (M+H<sup>+</sup>).

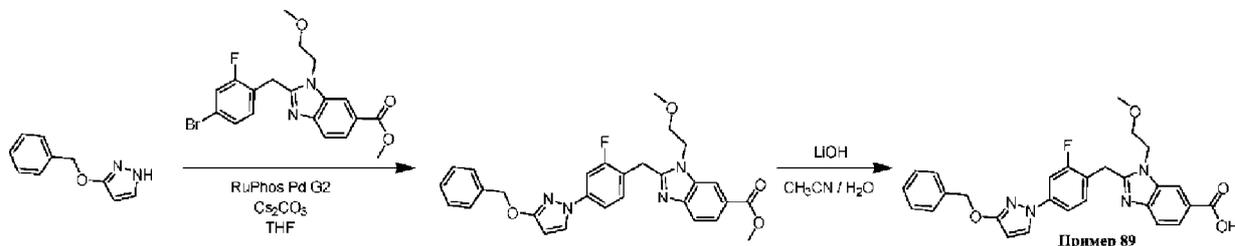
**2-(4-(4-циано-6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример**

20 **85):** К смеси метил-2-[4-[4-циано-6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил] метил-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (16,3 мг, 27,5 мкмоль)

в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (0,33 мл) добавляли гидроксид лития, моногидрат (3,5 мг, 0,082 ммоль) и реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 100 °С в течение 4 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 5% водной лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток поглощали дихлорметаном (1,00 мл) и пиридином (11 мкл, 0,137 ммоль) и охлаждали до 0 °С. Добавляли трифторуксусный ангидрид (9,5 мкл, 0,07 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-62,49% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA с водой, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли бис-TFA. ES/MS m/z: 580,4 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,44 (с, 1H), 8,16–8,11 (м, 1H), 7,97–7,90 (м, 3H), 7,79–7,71 (м, 2H), 7,66–7,57 (м, 2H), 2H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,71 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,78 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

15 **Пример 89. 2-(4-(3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 68**



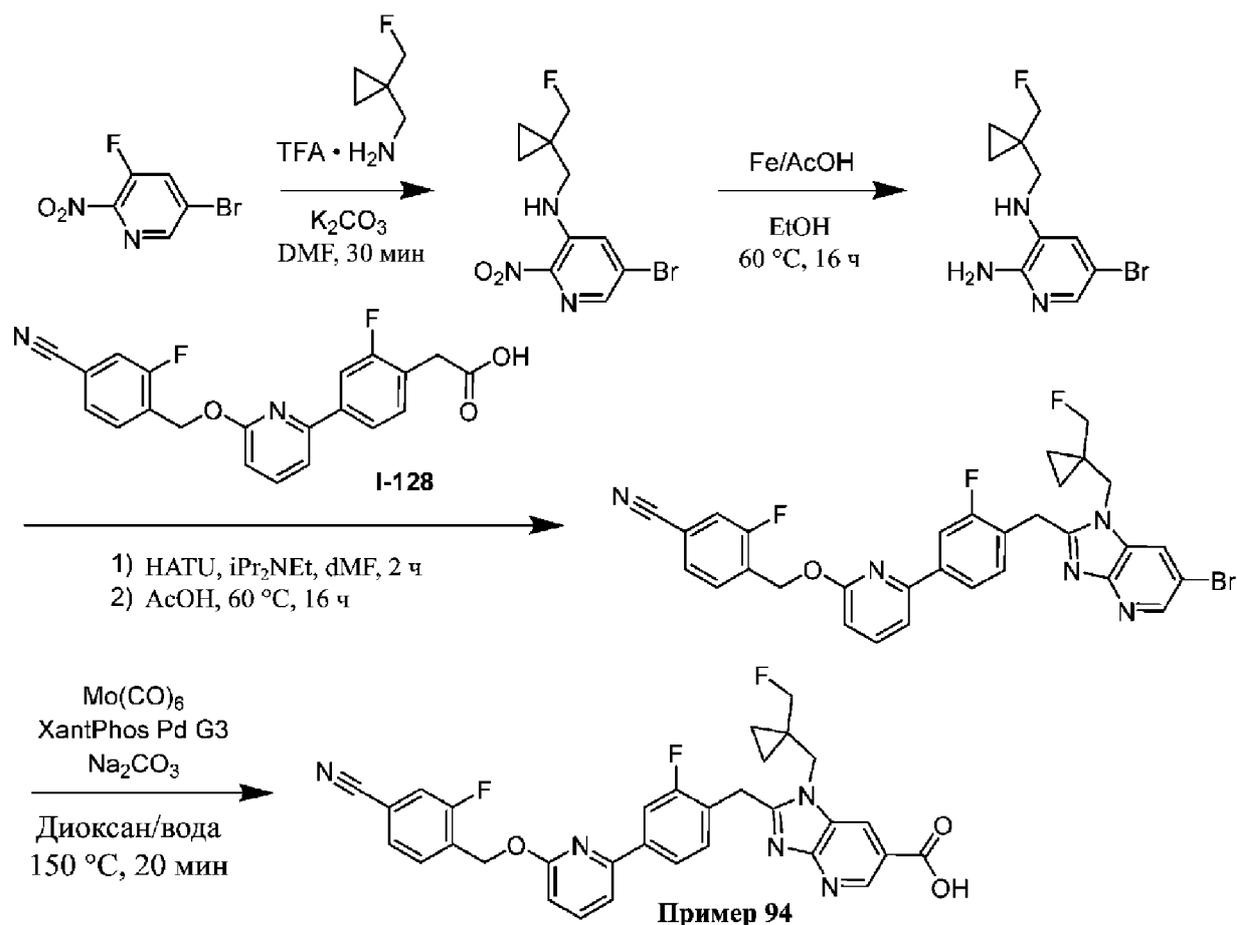
20 **Метил-2-(4-(3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** В флакон, содержащий 3-(бензилокси)-1H-пиразол (76,0 мг, 0,345 ммоль), добавляли тетрагидрофуран (1,00 мл), метил-2-[(4-бром-2-фторфенил) метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (155 мг, 0,367 ммоль) (полученный, как описано в синтезе **I-5**), ruPhos Pd G2 (0,0256г, 0,045 ммоль) и карбонат цезия (0,281г, 0,863 ммоль). Аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 85 °С в течение 16 ч. ЖХ-МС показала полное превращение в требуемый продукт. Смесь фильтровали через CСe1а, элюировали DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. ES/MS m/z: 515,6 (M+H<sup>+</sup>).

30 **2-(4-(3-(бензилокси)-1H-пиразол-1-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 89):** К смеси метил-2-[4-(3-бензилоксипиразол-1-ил)-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-

карбоксилат (24,9 мг, 48,4 мкмоль) в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (0,33 мл) добавляли гидроксид лития, моногидрат (6,09 мг, 0,145 ммоль) и смесь нагревали до 60 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением TFA (50 мкл) и очищали неочищенную смесь непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-58,37% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA воды, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ES/MS m/z: 501,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,54 (дд, J = 1,4, 0,7 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (м, 2H), 7,52 – 7,46 (м, 3H), 7,42 – 7,30 (м, 3H), 6,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,79 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,84–3,79 (м, 2H), 3,32 (с, 3H).

**Пример 94. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота**

**Способ 69**



**5-бром-N-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-2-нитропиридин-3-амин:**

Во флакон добавляли 5-бром-3-фтор-2-нитропиридин (300 мг, 1,36 ммоль), карбонат калия (0,563г, 4,07 ммоль), а затем DMF (5 мл) и [1-(фторметил) циклопропил] метанамин 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,324г, 1,49 ммоль) и смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выливали в воду и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 304,0 (M+H<sup>+</sup>).

**5-бром-N3-(1-(фторметил)циклопропил)метил)пиридин-2,3-диамин:**

5 К раствору 5-бром-N-[1-(фторметил) циклопропил] метил]-2-нитропиридин-3-амин (323 мг, 1,06 ммоль) в этаноле (5,00 мл) и уксусная кислота (5,00 мл, 87,4 ммоль) добавляли железо (0,297г, 5,31 ммоль) и смесь нагревали до 60 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, элюировали MeOH, и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с  
10 получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 274,1 (M+H<sup>+</sup>).

**4-((6-(4-(6-бром-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метил)-3-фторфенил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил:**

К раствору 5-бром-N 3-[1-(фторметил) циклопропил] метил] пиридин-2,3-диамина (65,0 мг, 0,237 ммоль) в DMF (3,00 мл) добавляли 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторфенил) уксусную кислоту (**I-128**, 95,4 мг, 0,251 ммоль), 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (НАТУ), 99% (66,9 мг, 0,285 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (0,207 мл, 1,19 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды и смесь экстрагировали DCM (3x). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток  
20 растворяли в AcOH (2,9 мл) и смесь нагревали до 70 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали *под вакуумом*, неочищенный остаток поглощали в DCM и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2x). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом  
25 натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 618,0 (M+H<sup>+</sup>).

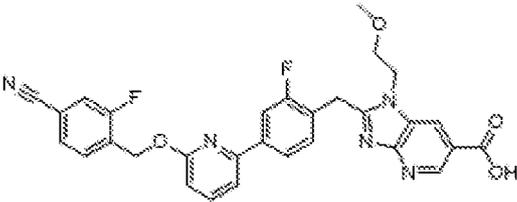
**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(фторметил) циклопропил) метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота**

30 (**пример 94**): Суспензию [6-бром-1-(2-метоксиэтил) бензимидазол -2-ил]-[4-[6-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-1-пиперидил] метанона (17,8 мг, 0,0288 ммоль), гексакарбонилмолибдена (7,60 мг, 0,0288 ммоль), хантphos Pd G3 (2,73 мг, 0,00288 ммоль) и карбоната натрия (9,64 мг, 0,010 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,3 мл) дегазировали с помощью Ag в течение 5 мин, затем нагревали при 150 °С в течение 20 мин в

микроволновом реакторе. Реакционную смесь гасили добавлением TFA (50 мкл) и очищали неочищенную смесь непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-70,29% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA воды, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли бис-TFA. ES/MS m/z: 584,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,89–7,84 (м, 2H), 7,80–7,75 (м, 1H), 7,73 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 0,90–0,83 (м, 2H), 0,78–0,69 (м, 2H).

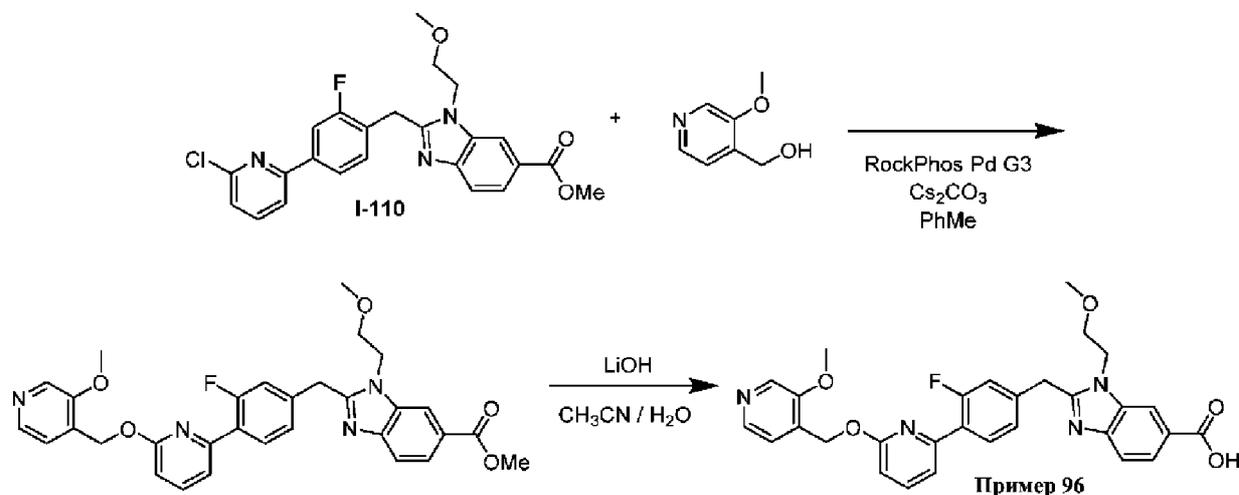
10 **Пример 71. Соединения, полученные способом 69**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 69, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
71	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота: ES/MS 556,3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,68 – 8,62 (м, 1H), 7,87 – 7,77 (м, 3H), 7,74 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,50 (м, 3H), 7,38 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,59 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,69 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H).</p>

**Пример 96. 2-(3-фтор-4-(6-(3-метоксипиридин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 70**



5                    **Метил-2-(3-фтор-4-(6-(3-метоксипиридин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Во флакон добавляли метил-2-[4-(6-хлор-2-пиридил)-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилата (I-110, 50 мг, 0,11 ммоль), (3-метокси-4-пиридил) метанола (0,031 г, 0,22 ммоль), *pd* RockPhos G3 (0,0139 г, 1,65e-5 моль) и карбоната цезия (0,108 г, 0,33 ммоль) с последующим толуолом (1,50 мл). Аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 110 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS *m/z*: 557,2 (M+H<sup>+</sup>).

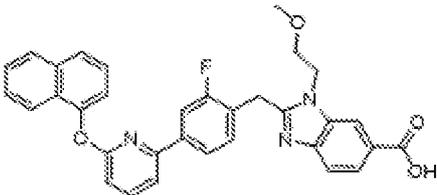
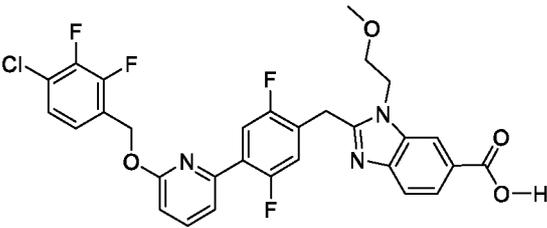
15                    **2-(3-фтор-4-(6-(3-метоксипиридин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 96):** К смеси метил-2-[2-фтор-4-[6-[(3-метокси-4-пиридил) метокси]-2-пиридил] фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (47,0 мг, 84,4 мкмоль) в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (0,33 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (10,6 мг, 0,253 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением TFA (50 мкл) и очищали неочищенную смесь непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-38,19% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA воды, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли бис-TFA. ES/MS *m/z*: 543,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,58 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,42 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,17 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,93–7,80 (м, 3H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,47 (т, Дж = 7,8 Гц,

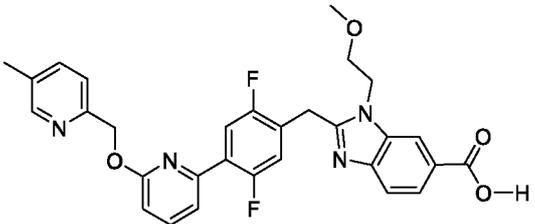
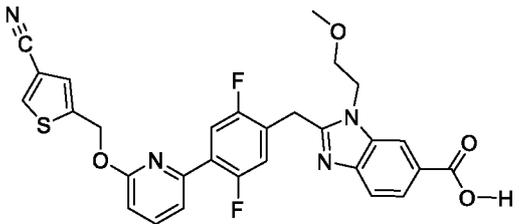
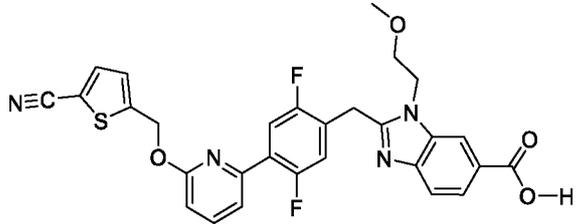
25

1H), 7,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,74 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,17 (с, 3H)),  
3,79 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

**Пример 98 и 802–805. Соединения, полученные способом 70**

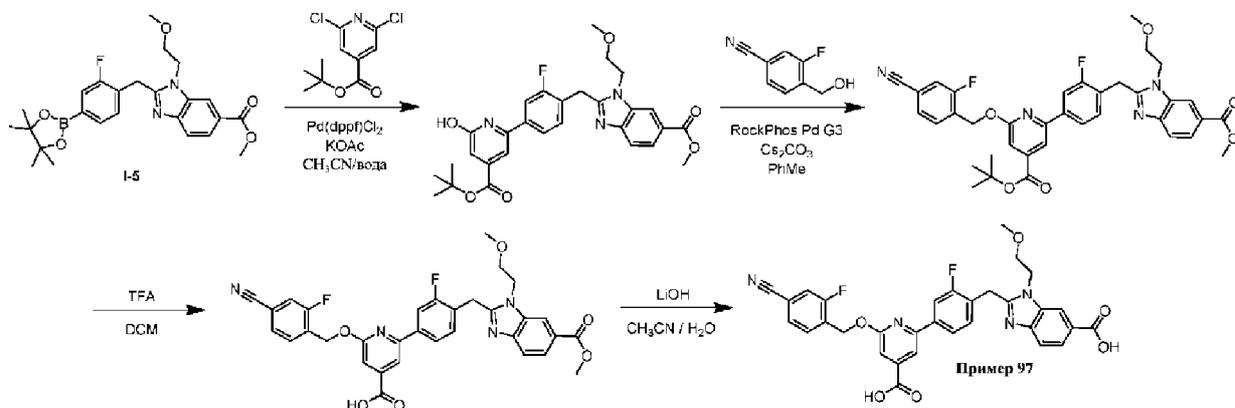
5 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 70, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
98	 <p>2-(2-фтор-4-(6-(нафтаден -1-илокси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 548,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,54 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 – 7,89 (м, 3H), 7,82 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,77–7,70 (м, 2H), 7,67 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 11,6, 1,8 Гц, 1H), 7,60–7,43 (м, 3H), 7,41 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,77 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,78 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H).</p>
802	 <p>ES/MS m/z 600,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,85 (м, 2H), 7,81 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (ддт, J = 15,7, 11,5, 7,4 Гц, 3H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,65 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
803	 <p>ES/MS m/z 545,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 – 7,83 (м, 3H), 7,72 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 14,3, 8,2 Гц, 2H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,64 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).</p>
804	 <p>ES/MS m/z 561,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 – 7,80 (м, 3H), 7,65 (дд, J = 4,9, 3,6 Гц, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,65 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H).</p>
805	 <p>ES/MS m/z 561,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,83 (м, 4H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,49 – 7,37 (м, 2H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

**Пример 97. 2-(4-(4-карбокси-6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 71**



5

**Метил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-6-гидроксипиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат К** микроволновой пробирке добавляли метил-2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (I-6, 800 мг, 1,71 ммоль), трет-бутил-2,6-дихлорпиридин-4-карбоксилат (445 мг, 1,79 ммоль) и (1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен)-дихлорпалладий (II) (0,00967г, 0,14 ммоль). Добавляли ацетонитрил (12 мл) и 1,0 М ацетата калия в воде (4,3 мл, 1,07 ммоль), аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 100 °С в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 554,7 (M+H<sup>+</sup>).

10

15

**Метил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-6-(4-циано-2-фторбензил)окси пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат**

20

Во флакон добавляли метил-2-[4-(4-трет-бутоксикарбонил -6-хлор -2-пиридил)-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (200 мг, 0,36 ммоль), 3-фтор-4-(гидроксиметил) бензонитрил (0,109г, 0,72 ммоль), pd RockPhos G3 (0,0454г, 5,42e-5 моль) и карбонат цезия (0,353г, 1,08 ммоль), а затем толуол (6,0 мл). Аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 110 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, элюировали DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 669,3 (M+H<sup>+</sup>).

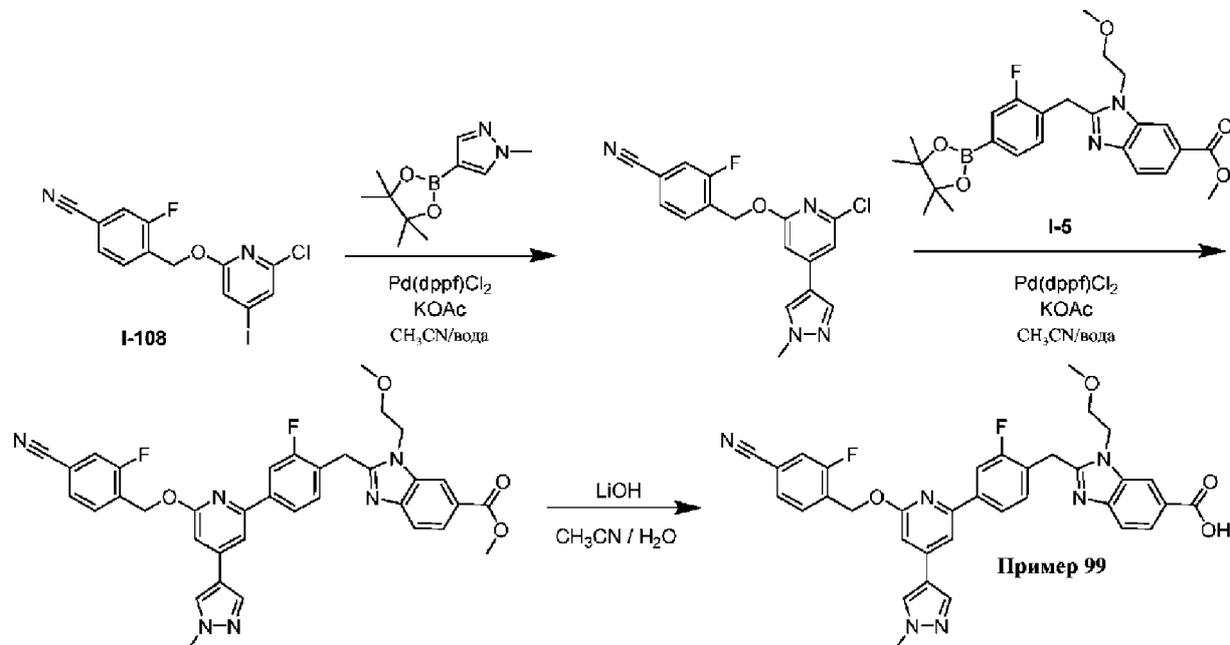
25

**2-(4-циано-2-фторбензил)окси)-6-(3-фтор-4-(6-(метоксикарбонил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)фенил)изоникотиновая кислота:** К раствору метил-2-[4-[4-трет-бутоксикарбонил -6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (60,0 мг, 0,00897 ммоль) в дихлорметане (1,00 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,0343 мл, 0,449 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при 45 °С. Добавляли гидроксид аммония (0,15 мл) и смесь концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующем этапе. ES/MS m/z: 613,2 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(4-карбокси-6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 97):** К смеси 2-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-6-[3-фтор-4-[6-метоксикарбонил-1-(2-метоксиэтил) бензимидазол-2-ил] метил] фенил] пиридин-4-карбоновая кислота (43 мг, 70,2 мкмоль) в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (0,33 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (75,4 мг, 1,80 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением TFA (50 мкл) и очищали неочищенную смесь непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-55,29% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA воды, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ES/MS m/z: 599,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 – 7,90 (м, 2H), 7,85 – 7,77 (м, 2H), 7,73 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,60 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,67 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

**Пример 99. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

Способ 72



**4-((6-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-**

**фторбензонитрил:** В сосуд для микроволновой обработки добавляли 4-[(6-хлор-4-йод-2-пиридил) оксиметил]-3-фторбензонитрил (**I-108**, 30,0 мг, 7,72e-5 моль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиразола (16,9 мг, 8,1e-5 моль) и (1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен)-дихлорпалладия (II) (43,7 мг, 6,18e-6 моль). Добавляли ацетонитрил (0,75 мл) и 1,0 М ацетата калия в воде (4,3 мл, 1,07 ммоль), аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 100 °С в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 343,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-**

**карбоксилат** К микроволновой пробирке добавляли метил-2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (**I-5**, 26,7 мг, 5,71e-5 моль), 4-[6-хлор-4-(1-метилпиразол-4-ил)-2-пиридил] оксиметил]-3-фторбензонитрила (16,3 мг, 4,7e-5 моль) и (1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен)-дихлорпалладия (II) (2,7 мг, 3,80e-6 моль). Добавляли ацетонитрил (1,10 мл) и

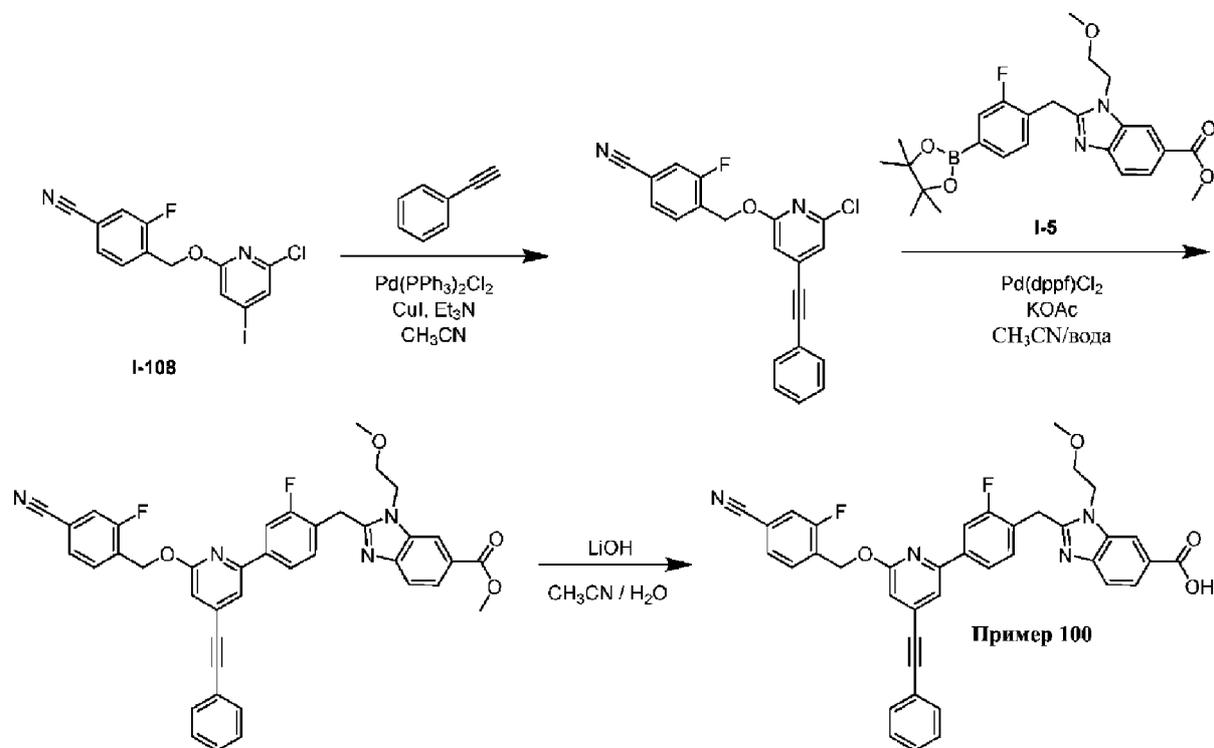
1,0 М ацетата калия в воде (0,12 мл, 0,12 ммоль), аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 100 °С в микроволновом реакторе в течение 20 мин. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 649,3 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-**

**карбоновая кислота (пример 99):** К смеси метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-4-(1-метилпиразол-4-ил)-2-пиридил]-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (17,0 мг, 26,2 мкмоль) в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (0,33 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (3,30 мг, 0,0786 ммоль) и реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 80 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением TFA (50 мкл) и очищали неочищенную смесь непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-58,24% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA воды, градиент 15 мин, колонка: Gemini5 uM, nX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 635,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,61 (с, 1H), 8,30–8,25 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,05–8,01 (м, 1H), 8,01–7,95 (м, 1H), 7,84–7,78 (м, 2H), 7,76 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66–7,53 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,86 (с, 3H), 4,83 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,85 (т, J = 4,9 Гц, 2H).

**Пример 100. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(фенилэтинил) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

Способ 73



5 **4-((6-хлор-4-(фенилэтинил) пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил:** В флакон добавляли 4-[(6-хлор-4-йод-2-пиридил) оксиметил]-3-фторбензонитрил (**I-108**, 30,0 мг, 0,077 ммоль), бис (трифенилфосфин) палладия хлорида (5,4 мг, 0,0077 ммоль) и йодида меди (I) (0,7 мг, 0,0039 ммоль). Флакон барботировали аргоном и добавляли ацетонитрил (1,30 мл) с последующим добавлением этинилбензола

10 (12 мг, 0,12 ммоль) и триэтиламина (0,027 мл, 0,19 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток использовали в качестве неочищенного на следующей стадии, предполагая полное превращение. ES/MS m/z: 363,1 (M+H<sup>+</sup>).

15 **Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(фенилэтинил)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** К микроволновой пробирке добавляли метил-2-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (**I-5**, 43,4 мг, 9,6e-5 моль), 4-[6-хлор-4-(2-фенилэтинил)-2-пиридил] оксиметил]-3-фторбензонитрила (28,0 мг, 7,72e-5 моль), (1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен)-дихлорпалладия (II) (4,4 мг, 6,17e-6 моль) и карбоната натрия (24,5 мг, 0,23

20

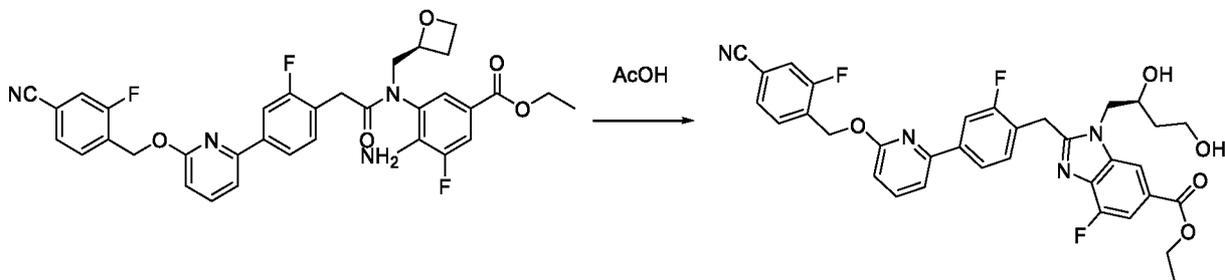
ммоль). Добавляли ацетонитрил (1,10 мл) и 1,0 М ацетата калия в воде (0,25 мл, 0,25 ммоль), аргон барботировали через смесь в течение 3 мин, и смесь нагревали до 100 °С в микроволновом реакторе в течение 20 мин. Смесь фильтровали через целит, элюируя DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS m/z: 669,3 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-4-(фенилэтинил)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 100):**

К смеси метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-4-(2-фенилэтинил)-2-пиридил]-2-фторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (20,5 мг, 30,7 мкмоль) в ацетонитриле (1,00 мл) и воде (0,33 мл) добавляли гидроксидогидрат лития (3,86 мг, 0,0920 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением TFA (50 мкл) и очищали неочищенную смесь непосредственно с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-79,59% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA воды, градиент 15 мин, колонка: Gemini 5 мкМ, NX-C18 110 Ангстрем, 250×21,2 мм) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. ES/MS m/z: 655,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,37 (с, 1H), 8,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 7,76 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,66 (м, 1H), 7,66 – 7,56 (м, 4H), 7,47 – 7,38 (м, 4H), 7,01 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,75 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H).

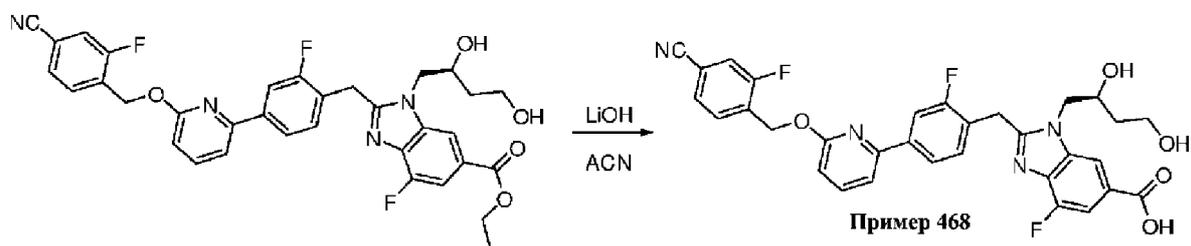
**Пример 468. 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]-3-(2,4-дигидроксibuтил)-7-фторбензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 74**



**Этил 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]-3-(2,4-дигидроксibuтил)-7-фторбензимидазол-5-карбоксилат**  
Неочищенный этил -4-[2-[4-[4-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил] ацетил] амино]-3-фтор-5-(оксетан -2-илметиламино) бензоат (56 мг, 0,089

ммоль) (синтезирован аналогично способу 1) растворяли в AcOH (2 мл) и смесь нагревали до 90 °С в течение ночи. Смесь охлаждали, концентрировали и использовали без дополнительной очистки. ES/MS m/z: 631,0 (M+H<sup>+</sup>).



5 **2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]-3-(2,4-дигидроксibuтил)-7-фторбензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 468):** Неочищенный этил 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил] метил]-3-(2,4-дигидроксibuтил)-7-фторбензимидазол -5-карбоксилат (56 мг, 0,089 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и добавляли 1 М водн.

10 LiOH (0,5 мл). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили избытком трифторуксусной кислоты (0,1 мл). Смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке продукта: ES/MS m/z: 603,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,17 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,87–7,72 (м, 4H), 7,67 (дд, J = 11,2, 1,3 Гц, 1H), 7,64–7,47 (м, 3H), 7,35 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 7,9

15 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 4,85 (с, 4H), 4,65 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 4,56 – 4,35 (м, 2H), 4,29 (дт, J = 15,1, 8,2 Гц, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,76 (к, J = 7,0, 6,2 Гц, 1H), 2,04 – 1,68 (м, 1H). ЯМР 19F (377 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -78,00 (д, J = 28,3 Гц), -116,91 – -118,33 (м), -119,20, -131,41.

20 **Пример 471. Соединения, полученные способом 74**

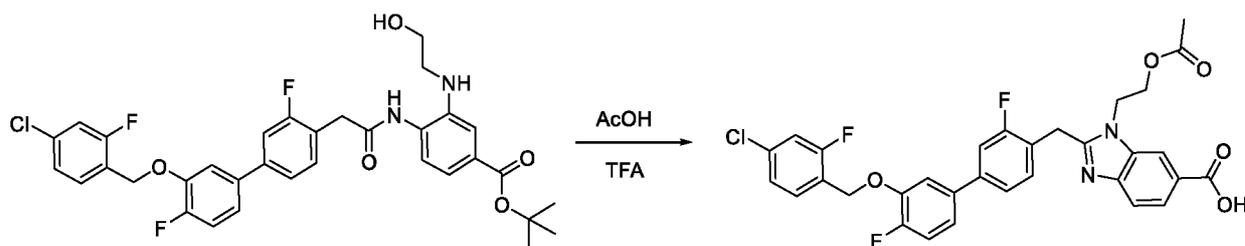
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 74, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
471	

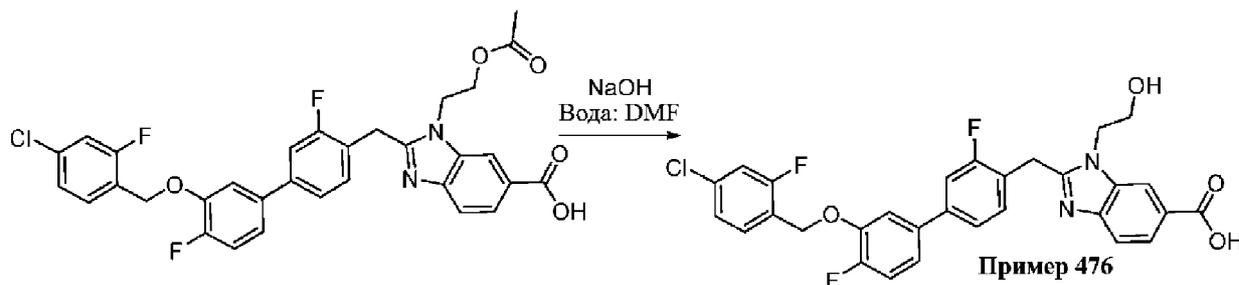
Пример	Структура/название/характеристика
	<p>(S)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(2,4-дигидроксибутил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 603,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 (дд, J = 9,7, 1,2 Гц, 1H), 7,97 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,85 – 7,65 (м, 3H), 7,58 (ддд, J = 11,6, 9,4, 1,6 Гц, 2H), 7,53 – 7,42 (м, 1H), 7,30 – 7,14 (м, 2H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,67 – 4,57 (м, 2H), 4,49 (дд, J = 14,9, 3,2 Гц, 1H), 4,31 (дд, J = 14,9, 9,6 Гц, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,77 (тд, J = 9,0, 7,3, 5,2 Гц, 1H), 1,92–1,81 (м, 2H), 1,81–1,68 (м, 1H).</p>

**Пример 476. 2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил]метил]-3-(2-гидроксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 75**



**3-(2-ацетоксиэтил)-2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота:** Неочищенный трет-бутил 4-[2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси]-4-фторфенил]-2-фторфенил] ацетил] амино]-3-(2-гидроксиэтиламино) бензоат (35 мг, 0,055 ммоль) (синтезировали аналогично способу 1), растворяли в уксусной кислоте (1 мл) и нагревали до 90 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли избыток трифторуксусной кислоты (0,1 мл). Смесь нагревали до 80 °С в течение 2 часов, концентрировали непосредственно и использовали без дополнительной очистки. ES/MS m/z: 609,1 (M+H<sup>+</sup>).



**2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил)метокси]-4-фторфенил]-2-**

**фторфенил]метил]-3-(2-гидроксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример**

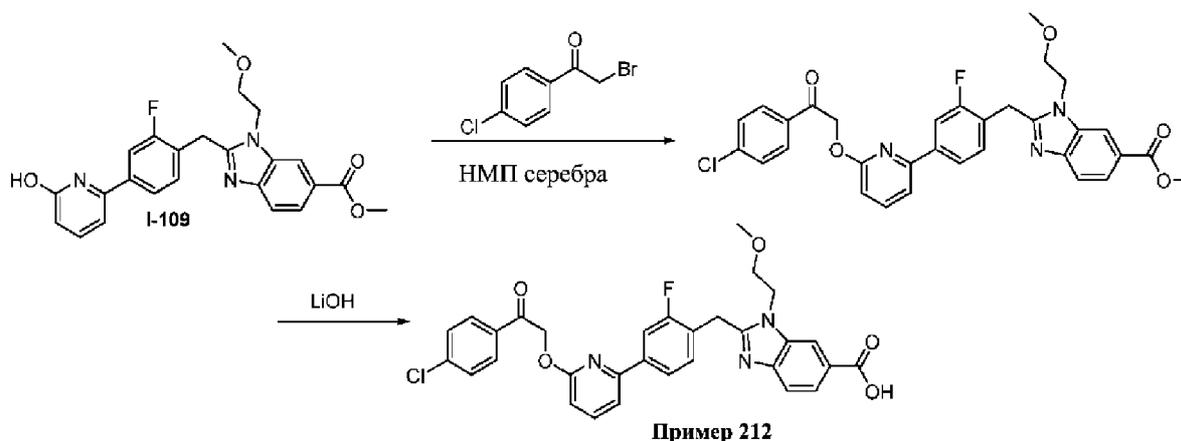
**476):** Неочищенный 3-(2-ацетоксиэтил)-2-[4-[3-[(4-хлор-2-фторфенил) метокси]-4-

фторфенил]-2-фторфенил] метил] бензимидазол -5-карбоновая кислота (33 мг, 0,055

5 ммоль) растворяли в DMF (2,5 мл) и 2 М водн. NaOH (1 мл) добавляли. Смесь нагревали до 30 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили избытком трифторуксусной кислоты (0,1 мл). Смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке продукта: ES/MS m/z: 567,1 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,50 (м, 4H), 7,44 (дд, J = 7,9, 2,2 Гц, 1H), 7,34–7,19 (м, 4H), 5,29 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,74 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,00 (т, J = 4,9 Гц, 2H).

**Пример 212. 2-(4-(6-(2-(4-Хлорфенил)-2-оксоэтокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

15 **Способ 76**



**Стадия 1. Метил-2-(4-(6-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** К раствору

метил-2-(2-фтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

20 бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (I-109, 20 мг, 0,046 ммоль) в NMP (0,5 мл) добавляли 2-бром-1-(4-хлорфенил) этанон (21,0 мг, 0,0899 ммоль) и карбонат серебра (38,0 мг, 0,138 ммоль). Суспензию нагревали до 70 °С (внешняя температура) в течение 36 часов и фильтровали. Неочищенный раствор очищали с помощью хроматографии на SiO<sub>2</sub> (элюент: 10-100% EtOAc/гексаны) с получением метил-2-(4-(6-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтокси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

25 карбоксилата с остаточным NMP. ES/MS: 295,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Стадия 2. 2-(4-(6-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтокси)пиридин-2-ил)-2-**

**фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример**

**212).** К раствору метил-2-(4-(6-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтокси) пиридин-2-ил)-2-

фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (26,8 мг, 0,459 с

5 остаточным NMP) в MeCN (1 мл) добавляли гидроксид лития (1,00 М водный, 0,250 мл, 0,250 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 70 °С (внешняя

температура) в течение 1,5 часа. Раствор нейтрализовали трифторуксусной кислотой,

разводили DMF и концентрировали для удаления MeCN. Неочищенный раствор очищали

с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 10–65% воды/MeCN/0,1% TFA). Полученные фракции

10 лиофилизировали с получением 2-(4-(6-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтокси) пиридин-2-ил)-2-

фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты в качестве

соли трифторуксусной кислоты. ES/MS: 574,3 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58

(с, 1H), 8,26 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (т, J =

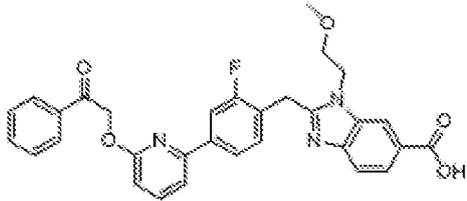
8,1 Гц, 2H), 7,70 – 7,63 (м, 1H), 7,54 (дд, J = 8,2, 2,5 Гц, 3H), 7,40 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,96 (д,

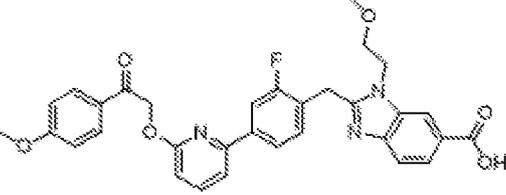
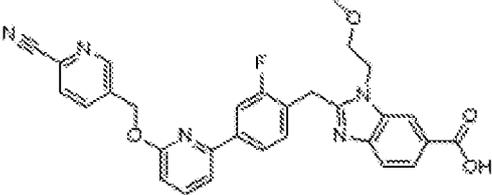
15 J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,30

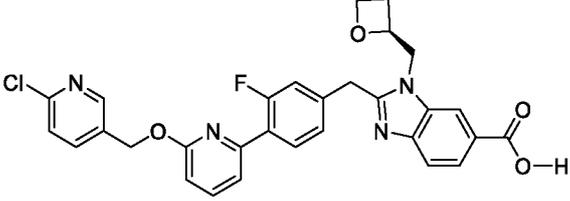
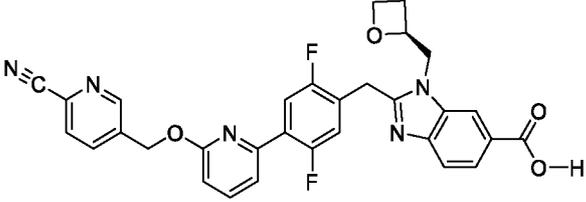
(т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,30 (т, J = 4,9 Гц, 2H), с, 3H).

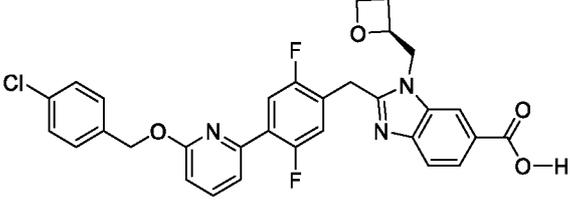
**Примеры 214–216 и 806–810. Соединения, полученные способом 76**

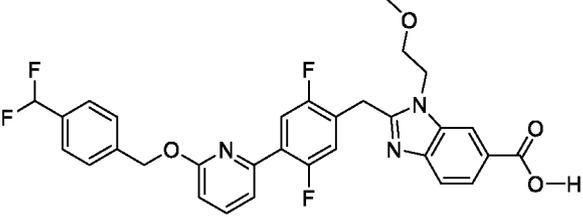
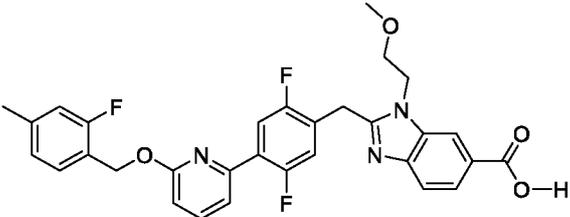
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 76, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
214	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(2-(2-(4-(6-(2-(2-оксо-2-фенилэтокси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 540,25; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,40 (с, 1H), 8,09 (тд, J = 8,6, 1,5 Гц, 3H), 7,80 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 – 7,59 (м, 4H), 7,57 – 7,48 (м, 3H), 7,26 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,0 Гц, 2H)), 4,56 (с, 2H), 3,72 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>215</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(2-фтор-4-(6-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтоксипиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 570,32; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (т, J = 0,9 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,13 – 8,04 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,3, 7,5 Гц, 1H), 7,77 – 7,70 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 11,8, 1,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,32 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 – 7,01 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,73 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,77 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H).</p>
<p><b>216</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>2-(4-(6-(6-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 538,29; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,89–8,84 (м, 1H), 8,46 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,13 (ддд, J = 10,0, 8,3, 1,8 Гц, 2H), 7,92–7,78 (м, 4H), 7,74 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,72 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,78 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).</p>

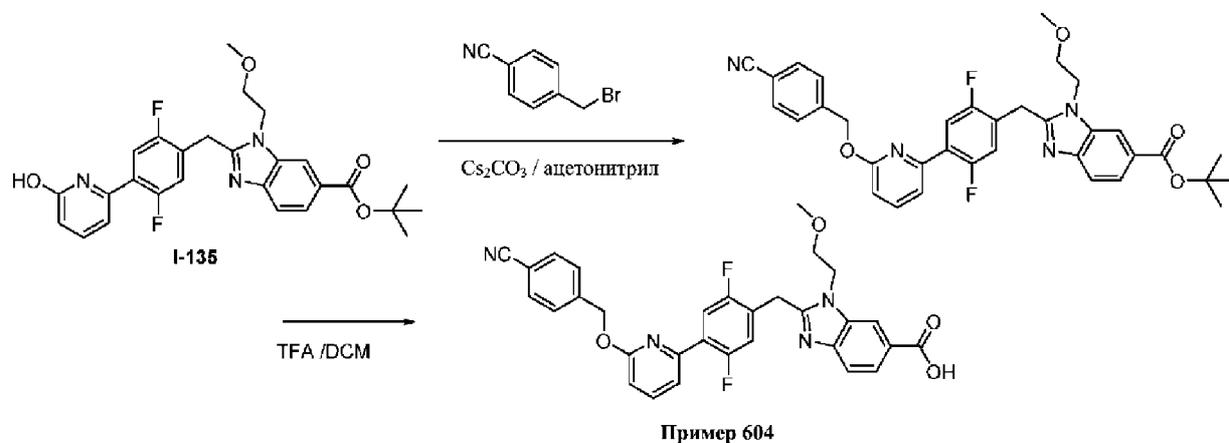
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>806</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 559,28; 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) <math>\delta</math> 8,58 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,07 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 8,2, 2,5 Гц, 1H), 7,86–7,74 (м, 2H), 7,55–7,42 (м, 2H), 7,40–7,24 (м, 2H), 6,89 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,23 (кд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 15,5, 7,7 Гц, 1H), 4,80 (д, J = 7,8 Гц, 3H), 4,70 (ддд, J = 8,4, 7,4, 5,9 Гц, 1H), 4,56 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,86 (дтт, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,58 (ддт, J = 11,6, 9,1, 7,2 Гц, 1H).</p>
<p><b>807</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 568,32; 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) <math>\delta</math> 8,85 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), дд, J = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,96–7,70 (м, 4H), 7,58 (дд, J = 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,65 (м, 4H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,88 (дтт, J = 11,6, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,58 (ддт, J = 11,6, 9,2, 7,2 Гц, 1H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
808	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 576,74; 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) <math>\delta</math> 8,56 (дд, J = 1,4, 0,7 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,84 – 7,72 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,52 – 7,42 (м, 2H), 7,41 – 7,22 (м, 3H), 6,91 (дд, J = 8,3, 0,6 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,64 (м, 4H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,67 – 2,46 (м, 1H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
809	 <p data-bbox="359 562 1385 819">ES/MS m/z 580,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,54 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,92–7,69 (м, 3H), 7,67–7,48 (м, 6H), 7,34 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,99–6,86 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,74 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,74 (м, 6H), с, 2H), 3,83 (дд, J = 5,4, 4,4 Гц, 2H), 3,33 (тд, J = 2,9, 1,3 Гц, 3H).</p>
810	 <p data-bbox="359 1182 1385 1440">ES/MS m/z 562,27; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,55 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,74 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,50 – 7,25 (м, 2H), 6,98 (ддд, J = 12,5, 10,1, 1,6 Гц, 2H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,86–4,69 (м, 4H), 3,84 (дд, J = 5,4, 4,4 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H).</p>

**Пример 604. 2-(4-(6-(4-цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 77**



5                   **Стадия 1. трет-бутил 2-(4-(6-(4-цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** К раствору трет-бутил 2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (I-135, 25 мг, 0,051 ммоль) в ацетонитриле (0,7 мл) добавляли 4-(бромметил) бензонитрил (10 мг, 0,051 ммоль) и карбонат цезия (33 мг, 0,138

10 ммоль). Смесь перемешивали при 22 °С в течение 3 часов. Неочищенный раствор очищали с помощью хроматографии на SiO<sub>2</sub> (элюент: 15-100% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил 2-(4-(6-(4-цианобензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. ES/MS: 628,7 (M+H<sup>+</sup>).

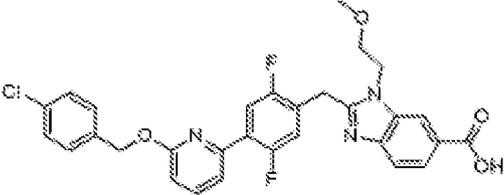
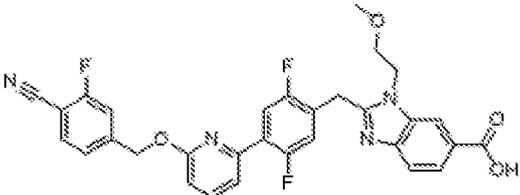
15                   **Стадия 2. 2-(4-(6-(4-цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 604):** К раствору трет-бутил 2-(4-(6-(4-цианобензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (19 мг, 0,031 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (71 мг, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Неочищенный раствор очищали с помощью

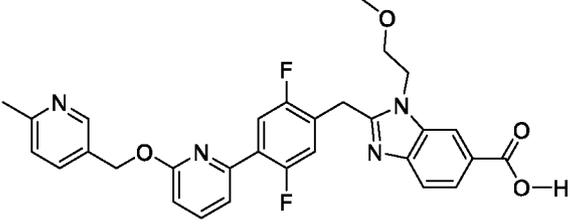
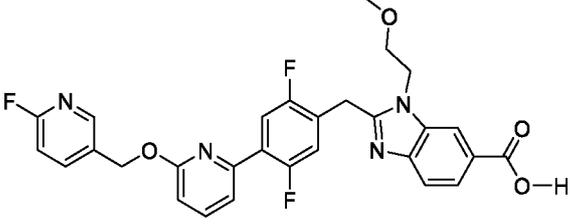
20 ОФ-ВЭЖХ (элюент: 25–75% воды/MeCN/0,1% TFA). Полученные фракции лиофилизировали с получением 2-(4-(6-(4-цианобензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (пример 604) в виде соли трифторуксусной кислоты. ES/MS: 555,4 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,55 (дд, J = 1,4, 0,7 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,90–7,71 (м, 5H), 7,71–7,62 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,3, 0,6 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,87–4,80 (м, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,84 (дд, J = 5,4, 4,4 Гц, 2H), 3,33–3,27 (м, 3H).

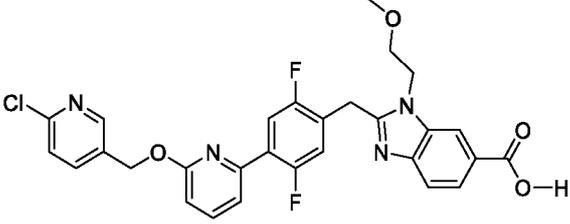
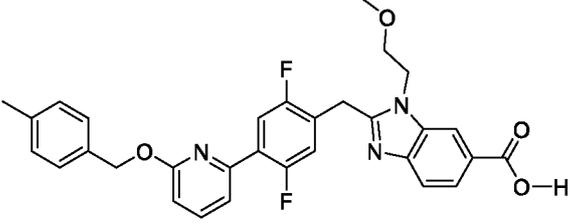
25

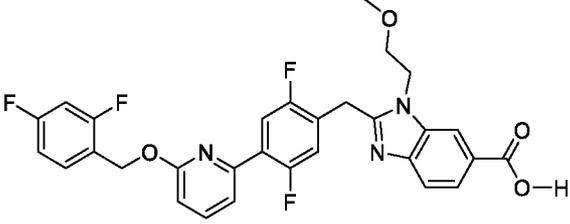
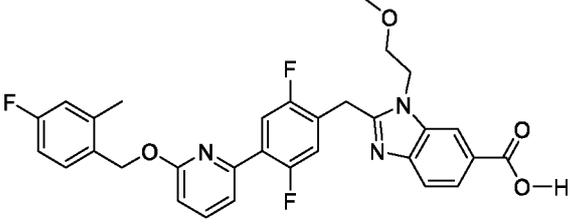
**Примеры 602–603 и 811–823. Соединения, полученные способом 77**

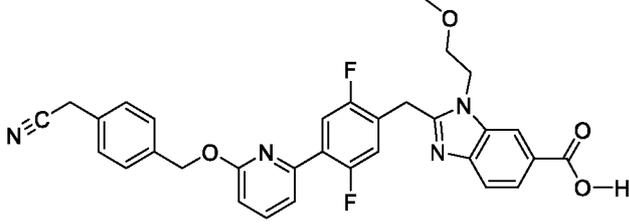
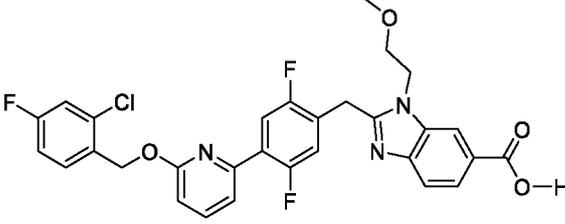
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 77, включают следующие примеры.

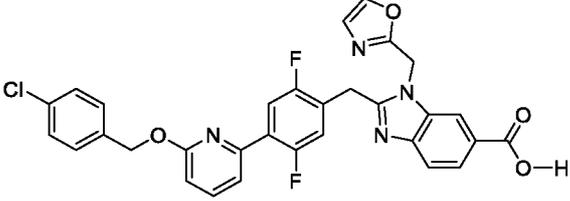
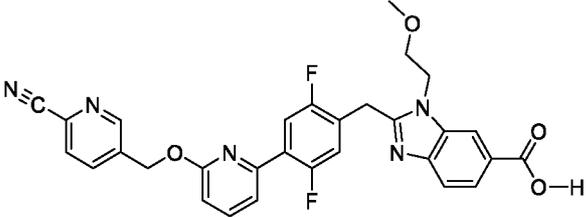
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>602</b></p>	 <p>2-(4-(6-(4-хлорбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 564,6; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,49 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 8,16 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,93 – 7,67 (м, 3Н), 7,54 (дд, J = 7,3, 1,6 Гц, 1Н), 7,52 – 7,43 (м, 2Н), 7,42 – 7,24 (м, 3Н), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,47 (с, 2Н), 4,81 – 4,63 (м, 4Н), 3,88–3,79 (м, 2Н), 3,73–3,62 (м, 1Н), 3,34–3,26 (м, 3Н).</p>
<p><b>603</b></p>	 <p>2-(4-(6-((4-циано-3-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота: ES/MS m/z 573,2; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1Н), 7,93 – 7,71 (м, 4Н), 7,58 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1Н), 7,53 – 7,43 (м, 2Н), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1Н), 6,97 (дд, J = 11,1, 8,3 Гц, 1Н), 5,62 (д, J = 16,3 Гц, 2Н), 4,18 (ддд, J = 12,3, 9,0, 3,7 Гц, 2Н), 3,83 (т, J = 4,9 Гц, 2Н), 3,55 (дт, J = 11,8, 2,8 Гц, 2Н), 3,29 (с, 3Н).</p>

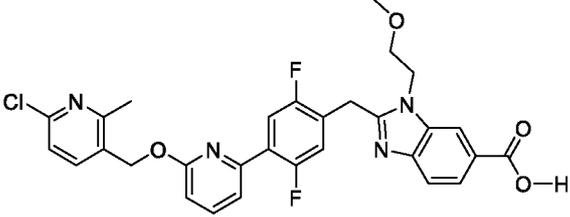
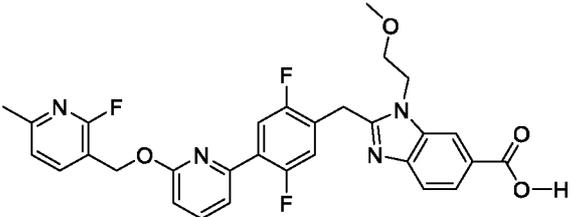
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>811</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 545,51; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,86 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,60 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,99 – 7,82 (м, 3H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,84 – 4,67 (м, 4H), 3,84 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,33 (с, 4H), 2,79 (с, 3H).</p>
<p><b>812</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 549,52; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,55 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,09 (тд, J = 8,1, 2,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,89 – 7,72 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,84 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H).</p>

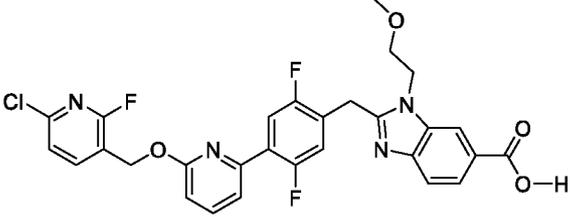
Пример	Структура/название/характеристика
813	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 565,75; 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (дд, J = 11,5, 1,9 Гц, 2H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,00–7,86 (м, 2H), 7,87–7,68 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,90–3,78 (м, 2H), 3,33 (с, 3H).</p>
814	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 544,37; 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65–8,38 (м, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,83–7,65 (м, 2H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,43 – 7,27 (м, 3H), 7,19 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,83–4,68 (м, 4H), 3,83 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
815	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 566,33; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,56 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,85 – 7,72 (м, 2H), 7,65 – 7,49 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 7,07 – 6,94 (м, 2H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,86–4,70 (м, 4H), 3,89–3,74 (м, 2H), 3,31 (с, 3H).</p>
816	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 562,55; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,58 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дт, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,80 (дкв, J = 8,0, 3,2 Гц, 2H), 7,62–7,48 (м, 1H), 7,48–7,34 (м, 2H), 7,03–6,78 (м, 3H), 5,58–5,34 (м, 2H), 4,89–4,75 (м, 4H), 3,91–3,75 (м, 2H), 3,32 (д, J = 1,7 Гц, 2H), 2,50–2,31 (м, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
817	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 569,34; 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,55 (дд, J = 1,4, 0,7 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,85 – 7,76 (м, 2H), 7,63 – 7,47 (м, 3H), 7,36 (дд, J = 18,6, 7,2 Гц, 3H), 6,92 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,87–4,73 (м, 6H), 3,91 (с, 2H), 3,84 (дд, J = 5,4, 4,4 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H).</p>
818	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 582,7; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97–7,75 (м, 3H), 7,74–7,59 (м, 2H), 7,60–7,48 (м, 2H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,27 (тд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,66 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

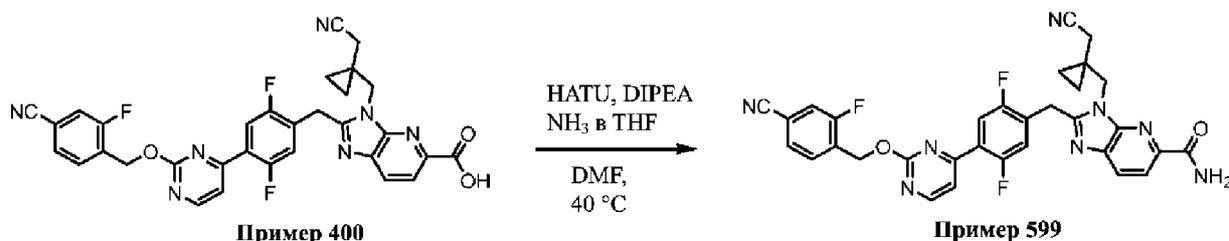
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>819</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 587,34; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,39 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,83 – 7,70 (м, 3H), 7,58–7,44 (м, 3H), 7,43–7,32 (м, 2H), 7,18 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 4,92 (т, J = 2,7 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,18 (ддд, J = 12,3, 9,0, 3,7 Гц, 1H), 3,80–3,63 (м, 4H), 3,55 (дт, J = 11,8, 2,8 Гц, 1H).</p>
<p><b>820</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 556,39; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,85 (дд, J = 2,1, 0,8 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,94–7,71 (м, 4H), 7,58 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 8,3, 0,6 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,79 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,88 – 3,77 (м, 2H), 3,33 – 3,31 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>821</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 579,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,81 (м, 3H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,41 – 7,34 (м, 1H), 7,34 – 7,25 (м, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,83 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).</p>
<p><b>822</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 563,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,49 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (ддд, J = 22,4, 10,3, 7,0 Гц, 2H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 1H), 7,19 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,77 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,82 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
823	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 583,5; 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 9,4, 7,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,78 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,88–3,78 (м, 2H), 3,31 (с, 3H).</p>

**Пример 599. 2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-3-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксамид**

5 **Способ 78:**



**2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-3-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксамид (пример 599):** 2-(4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-

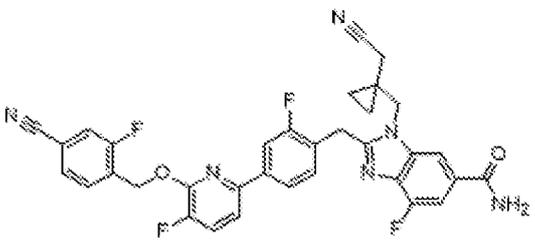
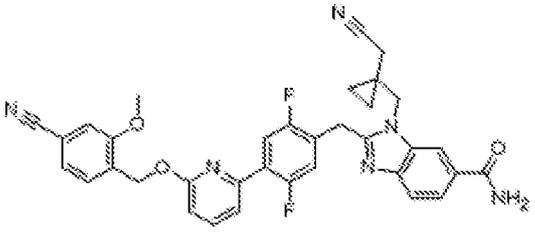
10 дифторбензил)-3-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновую кислоту, Пример 400 (12 мг, 0,0197 ммоль), 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) (6 мг, 0,024 ммоль) в DMF (0,125 мл) обрабатывали аммиаком в THF (0,4 М, 0,246 мл, 0,098 ммоль) и нагревали при 40 °C в течение 40 минут. Смесь подкисляли муравьиной кислотой (0,5 мл) и очищали с

15 помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением 2-(4-(2-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-3-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксамид (пример 599). ES/MS m/z: 609,20

(M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,71 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,15 – 8,05 (м, 1H), 7,97 (дд, J = 10,3, 6,2 Гц, 1H), 7,80 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71–7,55 (м, 3H), 7,39 (дд, J = 11,4, 5,9 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,63 (м, 4H), 2,64 (д, J = 54,1 Гц, 2H), 1,08 (к, J = 5,4 Гц, 2H), 0,82 (кв, J = 4,8, 3,9 Гц, 2H).

5 **Примеры 597–598. Соединения, полученные способом 78**

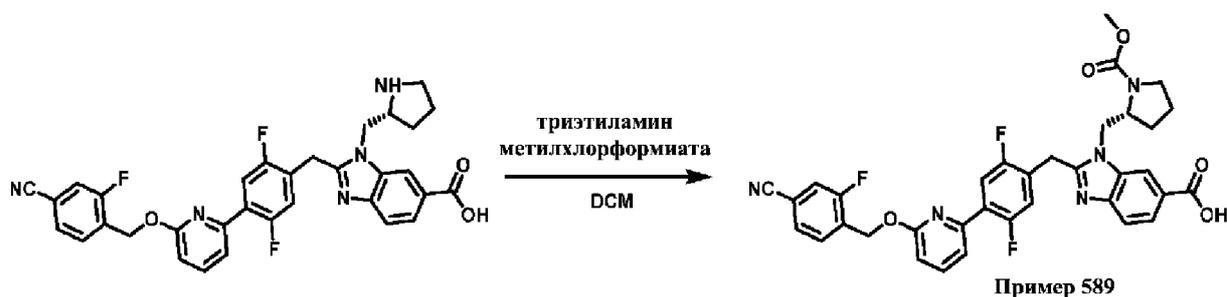
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 78, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
597	 <p>2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид: ES/MS m/z 625,2; Мультиплетный отчет <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,03–7,90 (м, 2H), 7,90–7,67 (м, 6H), 7,55 (дд, J = 11,8, 1,2 Гц, 1H), 7,52–7,43 (м, 2H), 5,71 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 2,70 (с, 2H), 0,79–0,66 (м, 4H).</p>
598	 <p>2-(4-(6-(4-циано-2-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(цианометил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид: ES/MS 619,2; Мультиплетный отчет <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,20 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,92–7,86 (м, 1H), 7,78–7,66 (м, 2H), 7,61–7,48 (м, 5H), 7,48–7,38 (м, 2H), 7,34 (с, 1H),</p>

Пример	Структура/название/характеристика
	7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,71 (с, 2H), 0,79-0,67 (м, 4H).

**Пример 589. (R)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

5 Способ 79



**(R)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(метоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 589):**

10 метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-[(2R)-пирролидин-2-ил] метил] бензимидазол -5-карбоновая кислота (приготовленная аналогично описанному в процедуре 30) (25,0 мг, 0,0303 ммоль) добавляли к DCM (3 мл). Добавляли триэтиламин (0,0211 мл, 0,151 ммоль) с последующим добавлением метилхлорформиата (0,00936 мл, 0,121 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи.

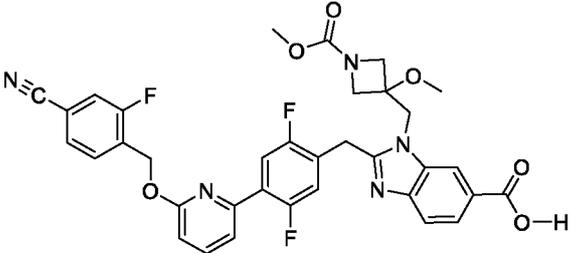
15 Реакционную смесь гасили избытком водн. LiOH (1 M, 1 мл) и смесь нагревали до 40 °C в течение 2 часов. Смесь подкисляли избыточным конц. HCl и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*.

20 Неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-54,18% 0,1% TFA-ACN в 0,1% TFA с водой, градиент 15 мин, колонка: Gemini5 мкМ, nX-C18 110 Angstrom, 250 x 21,2 мм) с получением указанного в заголовке продукта в виде лиофилизированного твердого вещества. ES/MS m/z: 656,3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,43 (д, J = 25,1 Гц, 1H), 8,25 – 7,98 (м, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 8,3, 5,5 Гц, 2H), 7,59 (ддд, J = 12,5, 8,8, 1,6 Гц, 3H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,59 (дд, J = 74,4, 27,9

25 Гц, 5H), 3,56 – 3,41 (м, 4H), 3,39 (с, 1H), 3,19 – 3,05 (м, 1H), 2,26 – 1,99 (м, 3H), 1,94 (к, J = 7,2, 6,8 Гц, 1H).

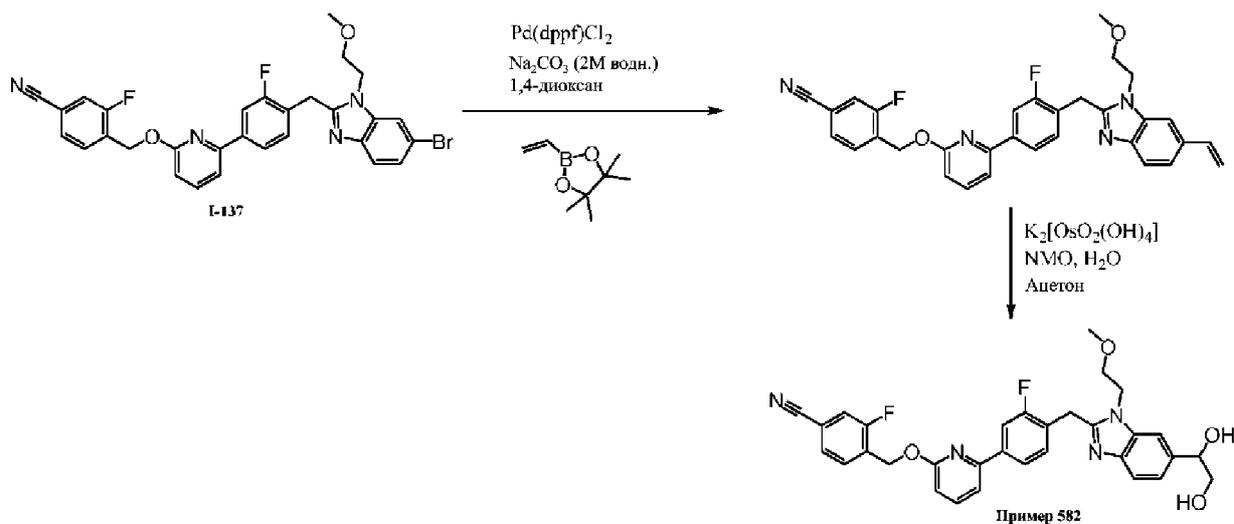
**Пример 824. Соединения, полученные способом 79.**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 79, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
824	 <p>ES/MS m/z: 672,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,84 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,79–7,69 (м, 3H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,09 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 4,01 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,37 (с, 3H).</p>

5 **Пример 582. 3-фтор-4-[6-[3-фтор-4-[[1-(2-метоксиэтил)-6-винилбензимидазол-2-ил]метил]фенил]-2-пиридил]оксиметил]бензонитрил**

Способ 80



10 **3-фтор-4-[6-[3-фтор-4-[[1-(2-метоксиэтил)-6-винилбензимидазол-2-ил]метил]фенил]-2-пиридил]оксиметил]бензонитрил: 4-[[6-[4-[6-бром-1-(2-метоксиэтил) бензимидазол-2-ил] метил]-3-фторфенил]-2-пиридил] оксиметил]-3-**

фторбензонитрил (**I-137** 50,0 мг, 8,4–5 моль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (0,0261г, 0,000170 моль), [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0,00944г, 1,27e-5 моль) и карбонат натрия (2,00 М, 0,048 мл, 0,000170 моль) объединяли в растворе 1,4-диоксана (3,00 мл). Азот барботировали

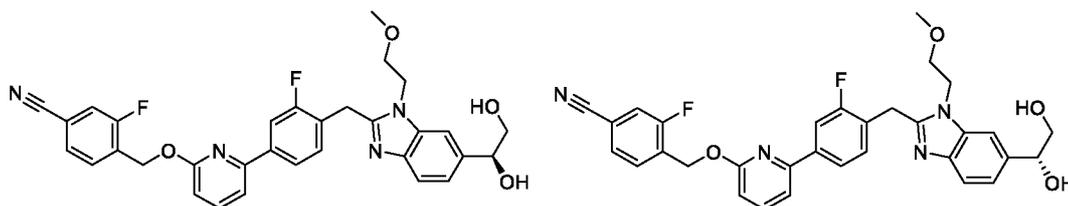
5 через раствор в течение 3 мин, и реакционный сосуд затем герметизировали и нагревали до 90 °С в течение 45 мин. Смесь фильтровали через целит, элюировали DCM и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения.

10 **3-фтор-4-[6-[3-фтор-4-[[1-(2-метоксиэтил)-6-винилбензимидазол-2-ил]метил]фенил]-2-пиридил]оксиметил]бензонитрил (пример 582):** 3-фтор-4-[6-[3-фтор-4-[[1-(2-метоксиэтил)-6-винилбензимидазол -2-ил] метил] фенил]-2-пиридил]

оксиметил] бензонитрил (18,6 мг, 0,0347 ммоль), осмат калия (0,0063г, 0,00173 моль) и N-оксид N-метилморфолина (6,1 мг, 0,052 ммоль) объединяли в растворе воды (1,0 мл) и

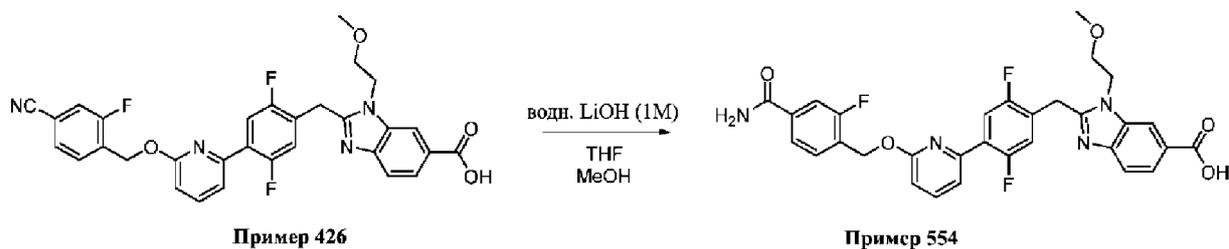
15 ацетона (3,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, реакционную смесь гасили концентрированным раствором Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, экстрагировали EtOAc и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 10–80% MeCN/H<sub>2</sub>O) с получением продукта (**Пример 582**) в качестве трифторацетатной соли и в виде рацемической смеси.

20 ES/MS: 571,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (д, J = 10,0 Гц, 3H), 7,91 – 7,84 (м, 2H), 7,79 – 7,66 (м, 4H), 7,62 (д, J = 8,3 Гц, 1H)), 7,51 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,2, 4,1 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,78 – 4,39 (м, 4H), 3,70 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,51 – 3,46 (м, 2H), 3,20 (с, 3H). Изомеры из примера 582 представлены ниже:



**Пример 554. 2-(4-(6-((4-(карбамоил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:**

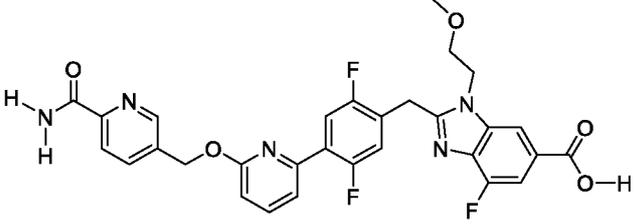
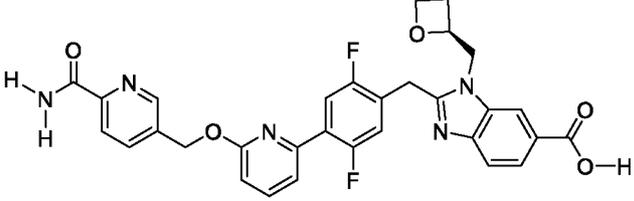
**Способ 81**



5                    **2-(4-(6-(4-карбамоил-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 554):** 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 426) (8 мг, 0,0136 ммоль) поглощали раствором THF/MeOH (3:1,0,6 мл) и добавляли LiOH (1 М в воде, 10 0,035 мл, 0,035 ммоль). Раствор нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 2 ч. После этого смесь разводили EtOAc (5 мл), рН доводили до ~5 с помощью 1М водного раствора лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические 15 слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 0–100% MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением продукта (пример 554) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 591,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,83 (с, 1H), 8,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 – 7,78 (м, 2H), 7,77–7,69 (м, 2H), 7,64 (дд, J = 14,6, 8,0 Гц, 2H), 7,58–7,48 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,61 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

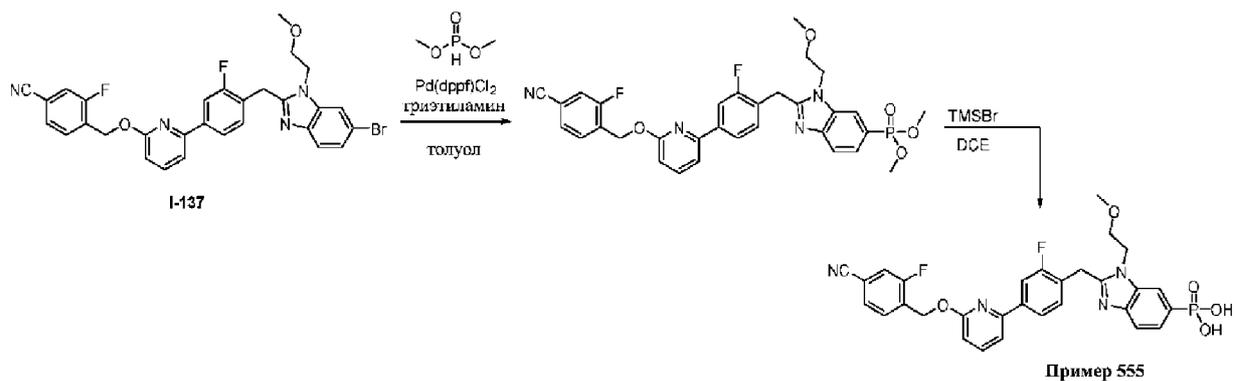
20    **Примеры 825–826. Соединения, полученные способом 81.**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 81, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
825	 <p data-bbox="363 566 1380 768">ES/MS m/z: 592,34; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22–8,00 (м, 4H), 7,98–7,73 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,59–7,47 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,62 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,72 – 3,58 (м, 3H), 3,21 (с, 3H).</p>
826	 <p data-bbox="363 1126 1380 1417">ES/MS m/z: 586,4; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,84–8,68 (м, 1H), 8,62–8,52 (м, 1H), 8,26–8,16 (м, 1H), 8,16–8,01 (м, 2H), 7,96–7,70 (м м, 3H), 7,58 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H)), 5,26 (тт, J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,84 – 4,65 (м, 3H), 4,54 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,95 – 2,79 (м, 1H), 2,70 – 2,49 (м, 1H)</p>

**Пример 555. (2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фосфоновая кислота**

**Способ 82**



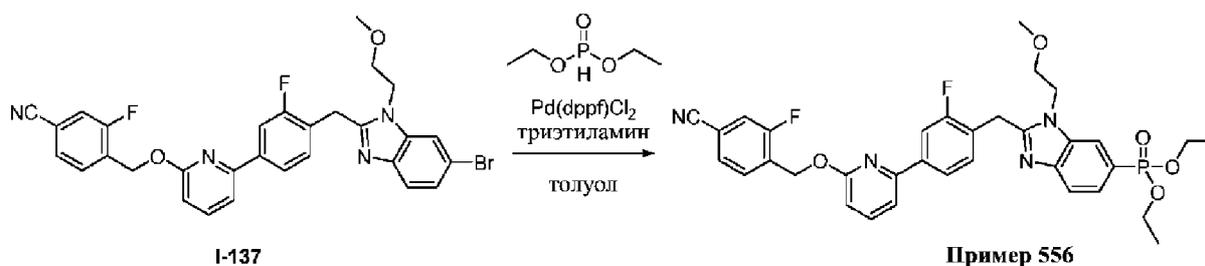
**Диметил (2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-**

**фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фосфонат** Суспензию 4-((6-(4-(6-бром-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) метил)-3-фторфенил) пиридин-2-ил) окси) метил)-3-фторбензонитрила (I-137, 40 мг, 0,068 ммоль), диметилфосфита (22 мг, 0,22 ммоль), триэтиламина (0,045 мл, 0,34 ммоль) и [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия (II) (5 мг, 0,0068 ммоль) в толуоле (2,0 мл) дегазировали путем барботирования аргона в течение 30 секунд, затем нагревали в герметичной пробирке при 85 °С в течение 2 часов. После этого неочищенную смесь загружали непосредственно на силикагель и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc в гексанах). ES/MS: 619,2 (M+H<sup>+</sup>).

**(2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фосфоновая кислота (пример 555):** Диметил (2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил) фосфонат (26 мг, 0,025 ммоль) поглощали в DCE (0,4 мл) и добавляли бромтриметилсилан (0,056 мл, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого добавляли MeOH (1,0 мл) и раствор концентрировали *под вакуумом*. Затем смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 0–60% MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением продукта (пример 555) в качестве трифторацетатной соли. ES/MS: 591,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,23 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 7,92 (дт, J = 18,9, 10,0 Гц, 3H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 – 7,71 (м, 2H), 7,62 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,80-4,69 (м, 4H), 3,81 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H).

**Пример 556. Диэтил-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фосфонат**

**Способ 83**



**Диэтил-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-**

**фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фосфонат (пример 556):** А

суспензию 4-((6-(4-(6-бром-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) метил)-3-

5 фторфенил) пиридин-2-ил) окси) метил)-3-фторбензонитрила (I-137, 30 мг, 0,051 ммоль),

диэтилфосфита (21 мг, 0,15 ммоль), триэтиламина (0,034 мл, 0,25 ммоль) и [1,1'-бис

(дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия (II) (4 мг, 0,0051 ммоль) в толуоле (2,0 мл)

дегазировали путем барботирования аргона в течение 30 секунд, затем нагревали в

герметичной пробирке при 85 °С в течение 2 часов. После этого неочищенную смесь

10 загружали непосредственно на силикагель и очищали с помощью хроматографии на

силикагеле (элюент: EtOAc в гексанах). Затем продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ

(элюент: 0–100% MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением продукта (пример 556) в качестве

трифторацетатной соли. ES/MS: 647,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,28 (дт, J

= 14,7, 1,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,84 (м, 4H), 7,82 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H),

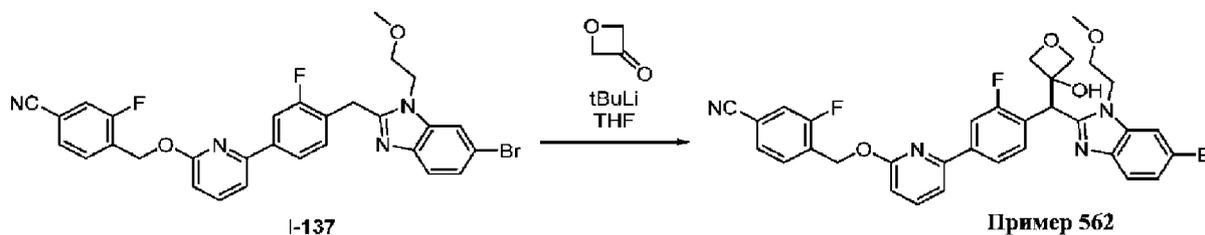
15 7,61 (дд, J = 9,7, 1,5 Гц, 1H), 7,59 – 7,53 (м, 2H), 7,48 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94 – 6,89 (м, 1H),

5,65 (с, 2H), 4,77 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,28 – 4,09 (м, 4H), 3,86 – 3,74 (м, 2H),

3,30 (с, 3H), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 6H).

**Пример 562. Диэтил-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-**  
**фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фосфонат**

20 **Способ 84**



**Диэтил-(2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-**

**фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)фосфонат (пример 562):** К

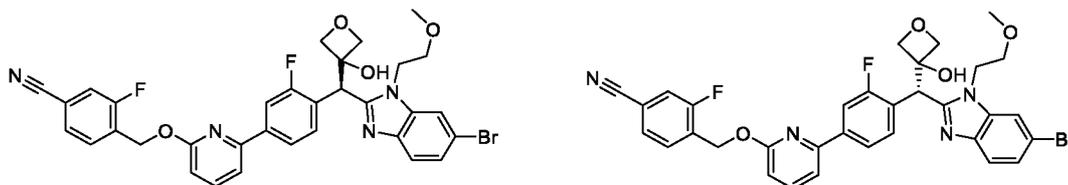
раствору 4-((6-(4-(6-бром-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) метил)-3-

25 фторфенил) пиридин-2-ил) окси) метил)-3-фторбензонитрила (I-137, 50 мг, 0,085 ммоль) в

THF (1,0 мл) при -78 °С добавляли t-BuLi (1,4 М, 0,12 мл, 0,17 ммоль). Полученный

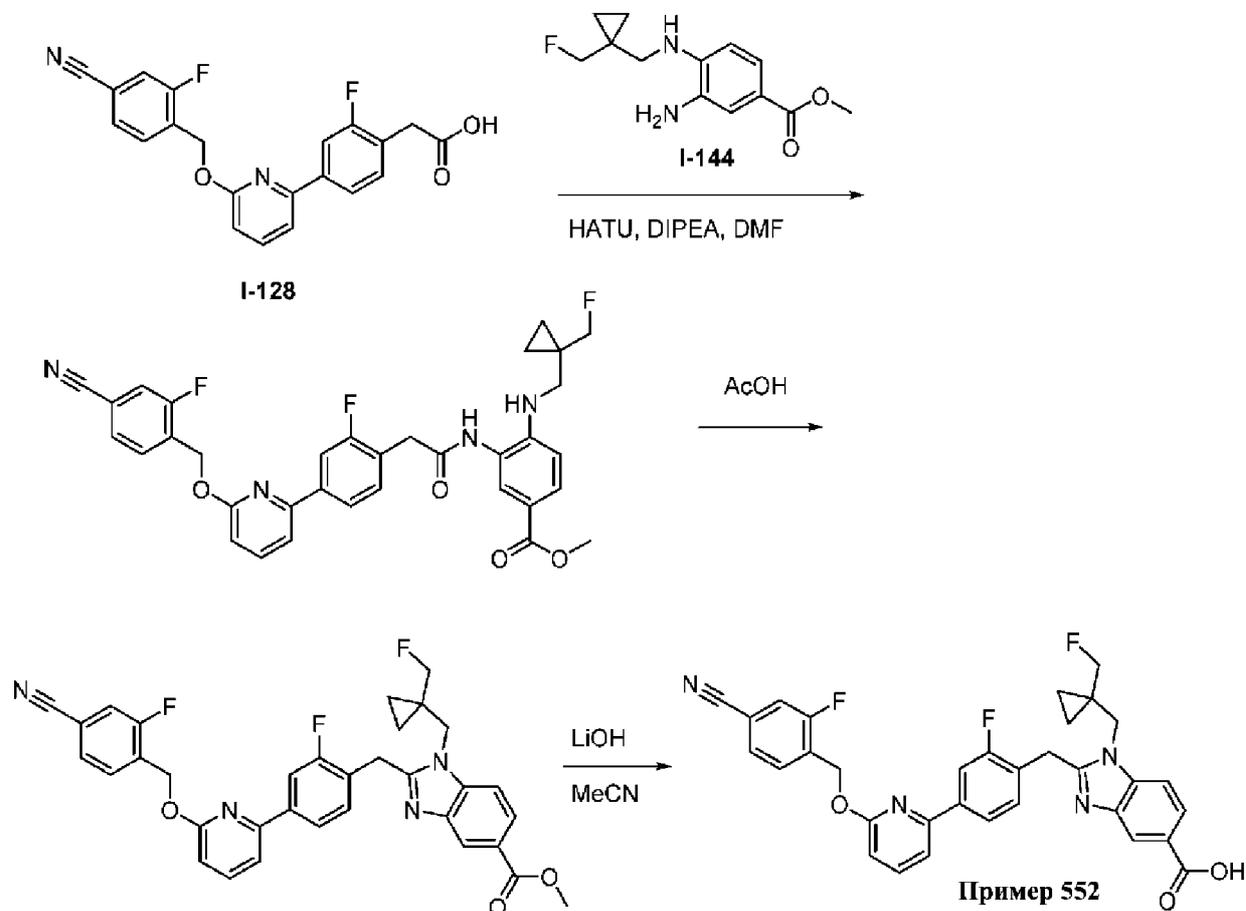
раствор перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 90 минут перед добавлением оксетан-3-она (12 мг, 0,17 ммоль). Смесь медленно нагревали до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  и гасили насыщенным водным раствором.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 мл) и разводили  $\text{EtOAc}$  (2 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 x 5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{O}_4$  и концентрированный *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент:  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением продукта (**Пример 562**) в виде рацемической смеси. ES/MS: 663,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,79 (дд,  $J = 11,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,73–7,69 (м, 1H), 7,68–7,65 (м, 1H), 7,65–7,60 (м, 2H), 7,51 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J = 7,9, 1,6$  Гц, 1H), 7,43 (ддд,  $J = 9,3, 4,4, 1,7$  Гц, 2H), 7,40 – 7,32 (м, 2H), 6,83 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 5,71 – 5,51 (м, 3H), 4,82 (д,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,48 (д,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 4,22 (ддд,  $J = 15,2, 8,9, 4,2$  Гц, 1H), 4,10 (дт,  $J = 15,2, 3,6$  Гц, 1H), 3,56 (кд,  $J = 10,1, 4,7$  Гц, 2H), 3,28 (с, 3H).

Изомеры из примера 562 представлены ниже:



**Пример 552. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(фторметил) циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 85**



- 5                   **Стадия 1. Метил 3-(2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-**  
**2-фторфенил) ацетида)-4-((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат.** К  
раствору 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2-фторфенил) уксусной  
кислоты (I-128, 50 мг, 0,13 ммоль), метил -3-амино-4-((1-(фторметил) циклопропил)  
метил) амино) бензоата (I-144, 87 мг, 0,35 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли о-(7-  
10 азабензотриазол-1-ил)-N, N,N', n'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU, 75,0 мг,  
0,197 ммоль) и DIPEA (0,125 мл, 0,72 ммоль). Полученный раствор перемешивали при  
комнатной температуре в течение 18 часов. Затем раствор разводили EtOAc и промывали  
HCl (водный, 1M, 2x). Водные слои снова экстрагировали EtOAc, а объединенные  
органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха.  
15 Неочищенный материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 10–100%  
воды/MeCN/0,1% TFA) и желаемые фракции концентрировали, разводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и  
промывали водным раствором бикарбоната натрия. Органические слои сушили над  
сульфатом магния и концентрировали с получением метил -3-(2-(4-(6-(4-циано-2-

фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторфенил) ацетамидо)-4-((1-(фторметил) циклопропил) метил) амино) бензоат. ES/MS: 615,127 (M+H<sup>+</sup>).

**Стадия 2. Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-**

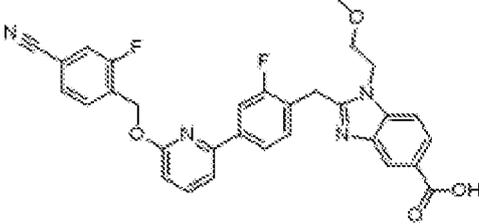
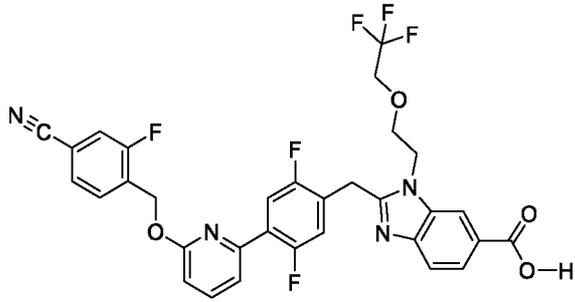
5 **карбоксилат.** Раствор метил-3-(2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторфенил) ацетамидо)-4-((1-(фторметил) циклопропил) метил) амино) бензоата (80 мг, 0,13 ммоль) в уксусной кислоте (1,75 мл) нагревали до 70 °С в течение 72 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали водным раствором бикарбоната. Водный слой снова  
10 экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха с получением метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(фторметил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата, который использовали непосредственно на следующей стадии. ES/MS: 597,350 (M+H<sup>+</sup>).

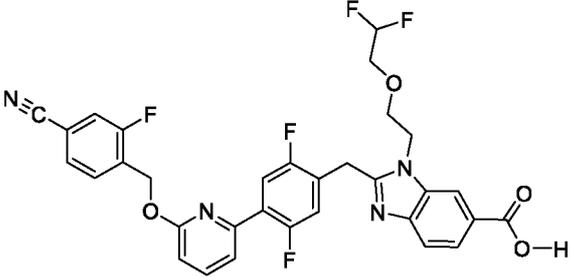
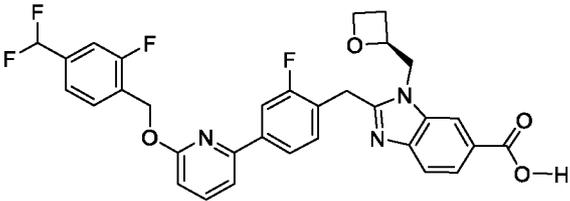
15 **Стадия 3. 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-**

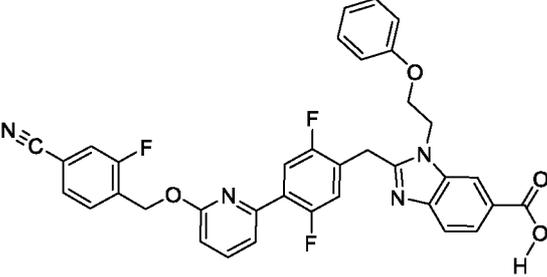
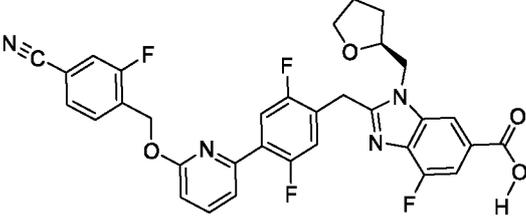
**карбоновой кислоты (пример 552).** К раствору метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(фторметил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (0,2  
20 мл) и гидроксид лития (1M, водный, 0,2 мл, 0,2 ммоль). Полученный реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 100 °С в течение 15 мин. Раствор охлаждали до комнатной температуры, подкисляли трифторуксусной кислотой (1 капли) и концентрировали. Полученный материал разводили DMF и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: 10–65% воды/MeCN/0,1% TFA). Полученные фракции лиофилизировали  
25 с получением 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(1-(фторметил) циклопропил) метил)-1H-бензо[d]имидазол -5-карбоновой кислоты (пример 552). ES/MS: 583,278 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,11 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97–7,83 (м, 5H), 7,82–7,63 (м, 4H), 7,43 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,18 (д, J = 48,7 Гц, 2H), 0,82 (т, Дж = 5,2 Гц, 2H), 0,71 (д, J = 5,0  
30 Гц, 2H).

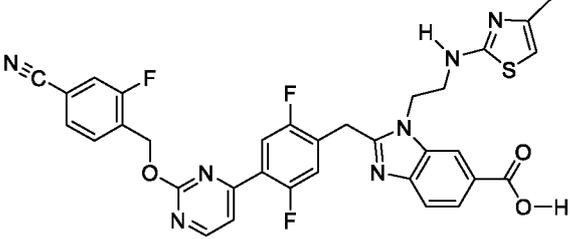
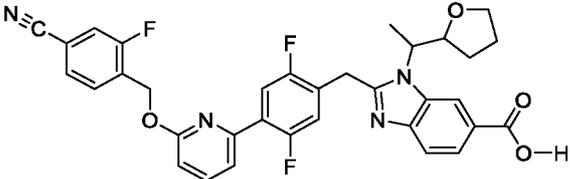
**Пример 553 и 827–840. Соединения, полученные способом 85**

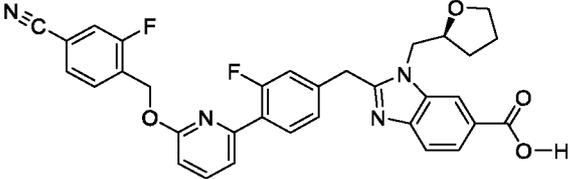
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 85, включают следующие примеры.

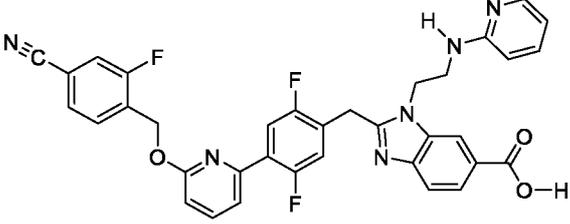
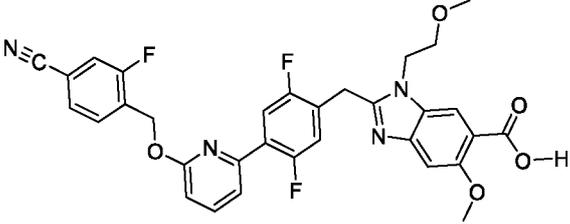
Пример	Структура/название/характеристика
553	 <p>2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота: ES/MS m/z 555,5; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,13 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,82 (м, 5H), 7,81 – 7,64 (м, 4H), 7,43 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,54 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,65 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).</p>
827	 <p>ES/MS m/z 641; Отчет о множестве</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,96–7,86 (м, 2H), 7,84 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,81–7,70 (м, 3H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,68 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,07 (к, J = 9,3 Гц, 2H), 3,97 (т, J = 5,0 Гц, 2H).</p>

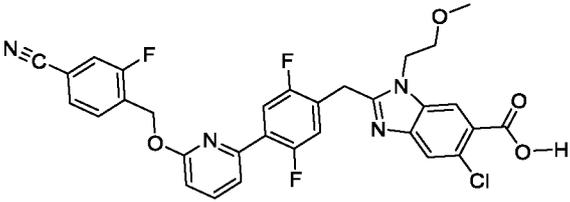
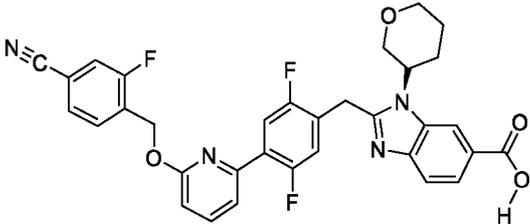
Пример	Структура/название/характеристика
828	 <p>ES/MS m/z 623,2; (Мультиплетный отчет) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,96–7,86 (м, 2H), 7,82 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,81 – 7,70 (м, 3H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,06 (тт, J = 56, 5,0 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,65 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,90 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,68 (тд, J = 15,3, 3,6 Гц, 2H).</p>
829	 <p>ES/MS m/z 592,2; (Мультиплетный отчет) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,76 (шир. с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,81 (м, 3H), 7,83 – 7,69 (м, 2H), 7,66 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56–7,39 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,94–6,87 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,05 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,57 – 4,45 (м, 2H), 4,43 (т, J = 16,7 Гц, 1H), 4,36 (м, 1H), 2,70 (с, 1H), 2,38 (с, 1H), 1,3–1,1 (м, 5H).</p>

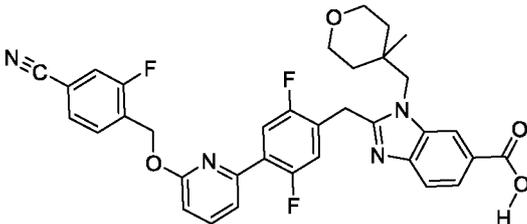
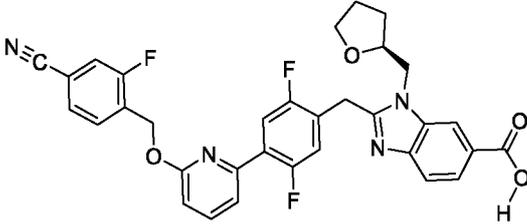
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>830</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 635,2; <sup>1</sup>H ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,87 (м, 2H), 7,86 – 7,71 (м, 4H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (м, 2H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,91 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,91 – 4,82 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,35 (т, J = 4,9 Гц, 2H). ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -115,90 (дд, J = 10,0, 6,5 Гц), -121,95, -122,17 – -122,47 (м).</p>
<p><b>831</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 617,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,00 – 7,87 (м, 2H), 7,82 – 7,70 (м, 3H), 7,59 – 7,46 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,67 – 4,36 (м, 4H), 4,17 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 2,16–2,03 (м, 1H), 1,93–1,78 (м, 2H), 1,70–1,55 (м, 1H). (Множественный отчет) ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -115,89 (дд, J = 10,0, 6,4 Гц), -121,86 (ддд, J = 18,0, 10,9, 6,3 Гц), -122,42 (ддд, J = 17,3, 10,5, 6,0 Гц), -129,63 (д, J = 11,2 Гц).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>832</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 656,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 10,95 (с, 1H), 8,69 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 5,2 Гц, 1H), дд, J = 10,5, 6,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,54 (м, 3H), 7,38 (дд, J = 11,2, 5,5 Гц, 1H), 7,15 (т, J = 47,3 Гц, 6H), 6,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,74 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,86 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 2,10 (д, J = 1,2 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ -117,18 – -117,38 (m), -119,76 (ddd, j = 17,7,11,2,6,4 Гц), -122,34 (dt, j = 17,6, 7,5 Гц).</p>
<p><b>833</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 613,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,54 (с, 1H), 8,00 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,89 – 7,68 (м, 4H), 7,64 – 7,50 (м, 3H), 7,26 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,93 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,62 (с, 3H), 4,72 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,33 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 3,93 (дт, J = 8,2, 6,7 Гц, 1H), 3,87–3,74 (м, 1H), 1,91–1,81 (м, 2H), 1,67 (д, J = 7,0 Гц, 3H). (множественный отчет) <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ -1117,43 – -117,67 (m), -122,20, -123,80 (ddd, j = 17,6,10,7,6,1 Гц).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
834	 <p>ES/MS m/z 581,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,50 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,89 – 7,77 (м, 2H), 7,71 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,63–7,54 (м, 2H), 7,49 (дд, J = 7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,36–7,24 (м, 2H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,80 – 4,57 (м, 3H), 4,43 (дд, J = 15,1, 8,9 Гц, 1H), 4,30 – 4,09 (м, 1H), 3,96 – 3,81 (м, 1H), 3,70 (тд, J = 7,8, 6,0 Гц, 2H), 2,19 (дтд, J = 12,5, 7,4, 5,2 Гц, 1H), 1,71 (дкв, J = 12,4, 7,6 Гц, 1H). (множественный отчет) <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ -11651 – -116,72 (m), -117,57 (dd, j = 9,8,7,3 Гц).</p>

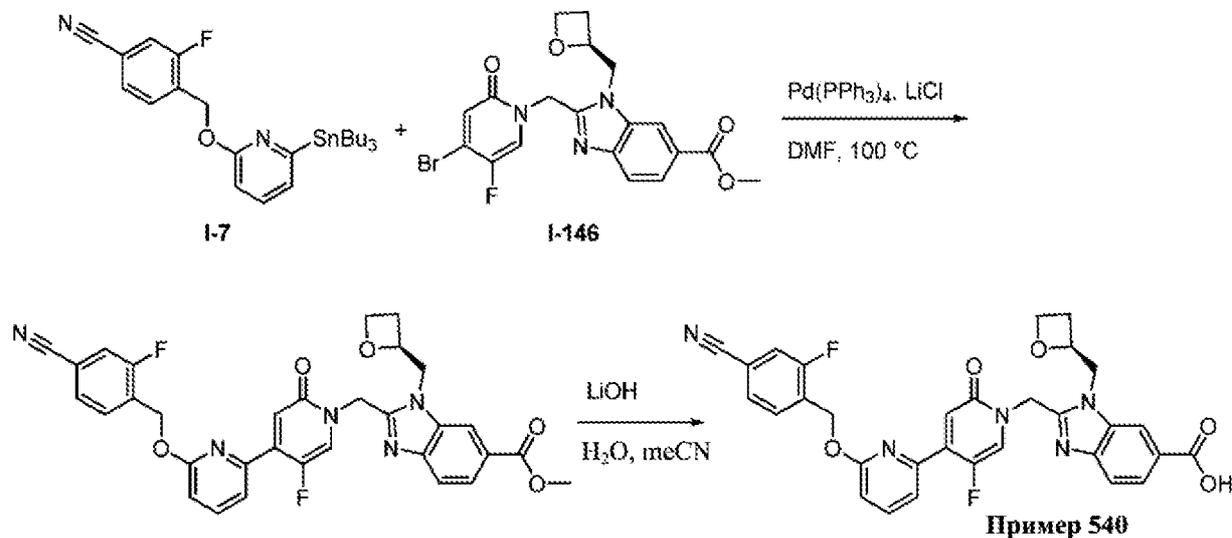
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>835</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 635,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 – 7,67 (м, 3H), 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,61–7,51 (м, 3H), 7,20 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц), 1H), 6,73 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,60 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,84 (с, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ -1117,34 – -117,74 (m), -122,43, -123,88–124,23 (m).</p>
<p><b>836</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 603,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,33 (с, 1H), 7,82 (ддд, J = 14,1, 9,6, 6,9 Гц, 2H), 7,76–7,69 (м, 1H), 7,64–7,53 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,27 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,60 – 4,54 (м, 4H), 4,07 (с, 3H), 3,74 (дд, J = 5,4, 4,5 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H). ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ -117,51 – -117,59 (m), -122,19 (ддд, J = 17,4, 11,0, 6,1 Гц), -123,72 (ддд, J = 17,7, 10,9, 6,2 Гц).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>837</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 607; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,14 (с, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 3H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 11,0, 8,2 Гц, 3H), 7,22 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,93 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,55 – 4,45 (м, 4H), 3,72 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H). ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ -117,44 – -117,69 (м), -122,54 – -122,81 (м), -124,07 (ддд, J = 17,3, 10,7, 6,1 Гц).</p>
<p><b>838</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 599,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,53 – 8,47 (м, 1H), 8,03 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 – 7,76 (м, 3H), 7,71 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,70 (тт, J = 10,9, 4,5 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,09 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 4,04–3,89 (м, 3H), 3,63 (тд, J = 11,2, 4,2 Гц, 1H), 2,48 (кд, J = 12,1, 5,6 Гц, 1H), 2,10 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,92 – 1,84 (м, 2H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ -117,43 – -117,59 (м), -121,92 (ддд, J = 17,7, 11,4, 6,7 Гц), -123,64 (ддд, J = 17,7, 10,9, 6,2 Гц).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
839	 <p>ES/MS <math>m/z</math> 627,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-<math>d_3</math>) <math>\delta</math> 8,43 (дд, <math>J = 1,5, 0,6</math> Гц, 1H), 8,06 (дд, <math>J = 8,6, 1,4</math> Гц, 1H), 7,86–7,67 (м, 4H), 7,62–7,49 (м, 3H), 7,32 (дд, <math>J = 11,4, 6,1</math> Гц, 1H), 6,93 (дд, <math>J = 8,3, 0,7</math> Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,36 (дд, <math>J = 8,3, 0,7</math> Гц, 1H), с, 2H), 3,76 (ддд, <math>J = 12,2, 4,9, 2,3</math> Гц, 2H), 3,60 (тт, <math>J = 11,8, 2,1</math> Гц, 2H), 1,83 – 1,71 (м, 2H), 1,44 (дд, <math>J = 13,3, 2,1</math> Гц, 2H), 1,21 (с, 3H). ЯМР <math>^{19}\text{F}</math> (376 МГц, ацетонитрил-<math>d_3</math>) <math>\delta</math> - 117,51 (дд, <math>J = 9,8, 7,3</math> Гц), -121,85 – -122,08 (м), -123,45 (ддд, <math>J = 17,6, 10,8, 6,1</math> Гц).</p>
840	 <p>ES/MS <math>m/z</math> 599,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-<math>d_3</math>) <math>\delta</math> 8,38 (д, <math>J = 1,5</math> Гц, 1H), 8,04 (дд, <math>J = 8,5, 1,5</math> Гц, 1H), 7,88–7,67 (м, 4H), 7,65–7,52 (м, 3H), 7,28 (дд, <math>J = 11,5, 6,1</math> Гц, 1H), 6,93 (д, <math>J = 8,3</math> Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,59 (д, <math>J = 2,9</math> Гц, 2H), 4,56 (д, <math>J = 2,6</math> Гц, 1H), 4,38 (дд, <math>J = 15,1, 8,5</math> Гц, 1H), 4,26 (дд, <math>J = 11,1, 4,8</math> Гц, 1H), 3,85 (дт, <math>J = 8,3, 6,8</math> Гц, 1H), 3,69 (дт, <math>J = 8,3, 6,8</math> Гц, 1H), 2,24 – 2,14 (м, 1H), 1,87 (д, <math>J = 4,8</math> Гц, 1H), 1,69 (дкв, <math>J = 12,3, 7,6</math> Гц, 1H). ЯМР <math>^{19}\text{F}</math> (376 МГц, ацетонитрил-<math>d_3</math>) <math>\delta</math> -117,49 – -117,61 (м), -122,33, -123,78 – -123,92 (м).</p>

**Пример 540. (S)-2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5'-фтор-2'-оксо-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 86**



5                    **Метил (S)-2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5'-фтор-2'-оксо-[2,4'-**  
**бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-**  
**карбоксилат** Уплотнительная трубка помещали метил (S)-2-(4-бром-5-фтор-2-

10 оксопиридин-1(2H)-ил) метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

карбоксилат (I-146, 100 мг, 0,22 ммоль), 3-фтор-4-((6-(трибутилстанил) пиридин-2-ил)

окси) метил) бензонитрил (I-7, 172 мг, 0,33 ммоль), тетраakis (трифенилфосфин) палладий

(0) (38,5 мг, 0,033 ммоль) и хлорид лития (28,2 мг, 0,67 ммоль). Добавляли DMF (1 мл) и

15 суспензию дегазировали барботирующим аргоном в течение 60 секунд. Реакционный

сосуд герметизировали и нагревали при 100 °C в течение 16 ч. После охлаждения смесь

концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле (элюент: Гекс/EtOAc, затем EtOAc/MeOH) с получением желаемого продукта

ES/MS: 598,2 (M+H<sup>+</sup>).

**(S)-2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5'-фтор-2'-оксо-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

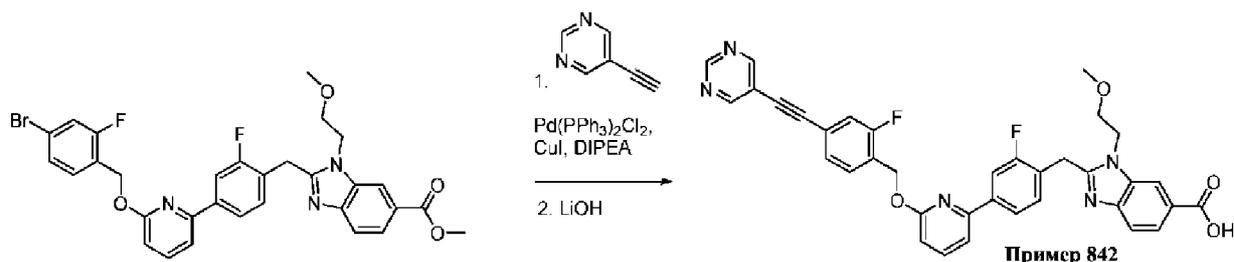
**(пример 540):** К раствору метил (S)-2-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)-5'-фтор-2'-оксо-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил) метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

5 карбоксилата (26,0 мг, 0,044 ммоль) в ацетонитриле (0,75 мл) добавляли водный раствор 0,3 М гидроксида лития (0,19 мл, 0,057 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и смесь нагревали при 100 °С в течение 2 минут. Смесь немедленно охлаждали, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, немедленно выливали в солевом раствором и  
10 экстрагировали три части этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой до тех пор, пока промывки не тестировали при pH ~7. Органический слой сушили над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией и концентрировали *под вакуумом* для обеспечения **Пример 540**. ES/MS: 584,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,30 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,97 – 7,87 (м, 2H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,77–7,69 (м, 2H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,58 – 5,50 (м, 3H), 5,42 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,14 – 5,04 (м, 1H), 4,84 (дд, J = 15,5, 6,9 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 15,4, 2,7 Гц, 1H), 4,54 – 4,44 (м, 1H), 4,40 – 4,30 (м, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,43 – 2,34 (м, 1H).

**Пример 842. 2-(2-фтор-4-(6-(2-фтор-4-(пиримидин-5-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

20

**Способ 87**



**2-(2-фтор-4-(6-(2-фтор-4-(пиримидин-5-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример**

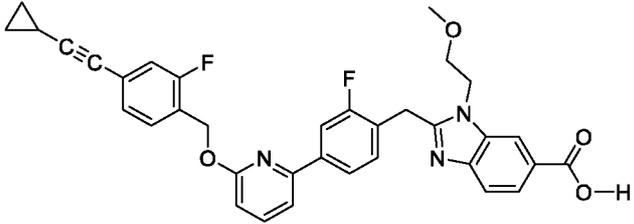
25 **842):** Метил-2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (40,0 мг, 0,064 ммоль) получали, как описано в способе 32, заменяя 1-(бромметил)-2-циклопропилбензол на 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол. Это объединяли с Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11,3 мг, 0,016 ммоль), CuI (5,8 мг, 0,030 ммоль), диизопропилэтиламина (0,22 мл, 1,29 ммоль) и DMF (1 мл) во флаконе.  
30 Смесь дегазировали путем барботирования аргона в течение 1 минуты, после чего флакон

закрывали и нагревали до 90 °С в течение 2 часов. После завершения реакции  
 реакционную смесь концентрировали непосредственно и полученный неочищенный  
 остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексане) с  
 получением метил-2-(2-фтор-4-(6-(2-фтор-4-(пиримидин-5-илэтинил) бензил) окси)  
 5 пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата, который  
 затем превращали в 2-(2-фтор-4-(6-(2-фтор-4-(6-(2-фтор-4-(6-(2-фтор-4-(пиримидин-5-  
 илэтинил) бензил) окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-  
 6-карбоновая кислота (пример 842) идентично описанному для окончательного этапа  
 процедуры 32. ES/MS  $m/z$ : 632,3 ( $M+H^+$ ); 1Н ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,23 (с, 1Н),  
 10 9,04 (с, 2Н), 8,30 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1Н), 7,98–7,80 (м, 4Н), 7,72–7,59 (м, 4Н), 7,59 – 7,53 (м,  
 1Н), 7,52 – 7,42 (м, 2Н), 6,93 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1Н), 5,59 (с, 2Н), 4,65 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2Н), 4,53 (с,  
 2Н), 3,68 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2Н), 3,21 (с, 3Н).

**Пример 841, 843. Соединения, полученные способом 87**

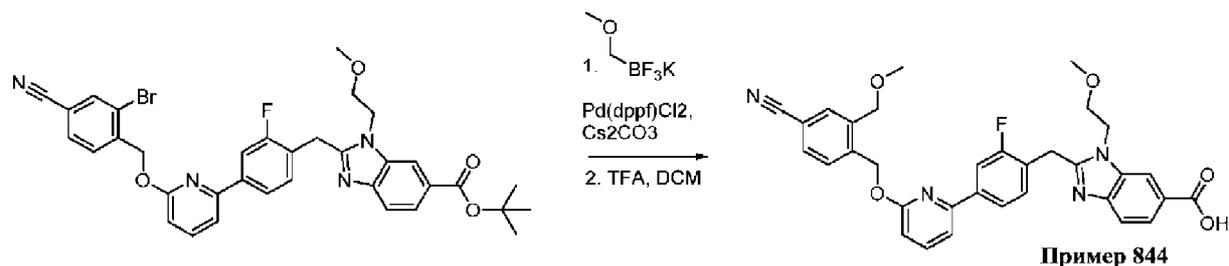
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с  
 15 использованием общего пути, описанного в способе 87, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
<p style="text-align: center;"><b>841</b></p>	<div style="text-align: center;"> </div> <p style="text-align: center;">ES/MS <math>m/z</math> 612,2; 1Н ЯМР (400 МГц, <math>DMSO</math>) <math>\delta</math> 8,34 (д, <math>J = 1,5</math> Гц, 1Н),          7,97–7,88 (м, 3Н), 7,85 (т, <math>J = 7,8</math> Гц, 1Н), 7,67 (дд, <math>J = 8,0, 4,9</math> Гц, 2Н), 7,55          (т, <math>J = 7,8</math> Гц, 1Н), 7,48 (т, <math>J = 8,1</math> Гц, 1Н), 7,30 – 7,20 (м, 2Н), 6,90 (д, <math>J =</math>          8,2 Гц, 1Н), 5,53 (с, 2Н), 4,68 (т, <math>J = 5,1</math> Гц, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 3,68 (т, <math>J = 5,0</math>          Гц, 2Н), 3,21 (с, 3Н), 1,45 (с, 6Н).</p>
<p style="text-align: center;"><b>843</b></p>	

Пример	Структура/название/характеристика
	 <p data-bbox="368 499 1377 752">ES/MS m/z 594,6; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,78 (м, 4H), 7,71 – 7,60 (м, 2H), 7,60 – 7,40 (м, 2H), 7,36 – 7,13 (м, 2H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,68 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 1,61–1,49 (м, 1H), 0,95–0,84 (м, 2H), 0,80–0,67 (м, 2H).</p>

**Пример 844. 2-(4-(6-(4-циано-2-(метоксиметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 88**



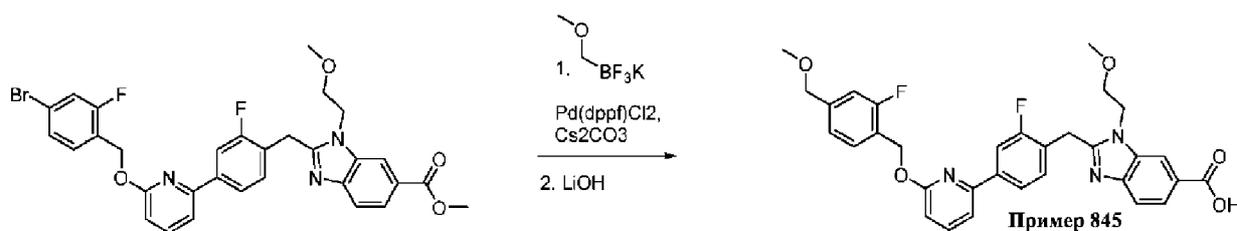
**2-(4-(6-(4-циано-2-(метоксиметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 844):**

Трет-бутил 2-(4-(6-((2-бром-4-цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (50 мг, 0,073 ммоль) получали, как описано в процедуре 77, заменяя 4-(бромметил)бензонитрил на 3-бром-4-(бромметил)бензонитрил. Это объединяли с трифтордом калия (метоксиметил)боранидом (110 мг, 0,73 ммоль), карбонатом цезия (71 мг, 0,22 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16 мг, 0,022 ммоль) и диоксан (2 мл). Аргон барботировали через раствор в течение 2 минут, после чего реакционный флакон герметизировали и нагревали до 100 °С в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексане).

Полученный трет-бутил 2-(4-(6-(4-циано-2-(метоксиметил) бензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (43 мг, 0,066 ммоль) затем превращали в конечный продукт 2-(4-(6-(4-циано-2-(метоксиметил) бензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 844) идентично описанному для окончательного этапа процедуры 77. ES/MS m/z: 599,5 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,83 (м, 3H), 7,81 (дд, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 11,6, 8,2 Гц, 2H), 7,53 (дд, J = 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,65 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,21 (с, 3H).

**Пример 845. 2-(2-фтор-4-(6-(2-фтор-4-(метоксиметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 89**

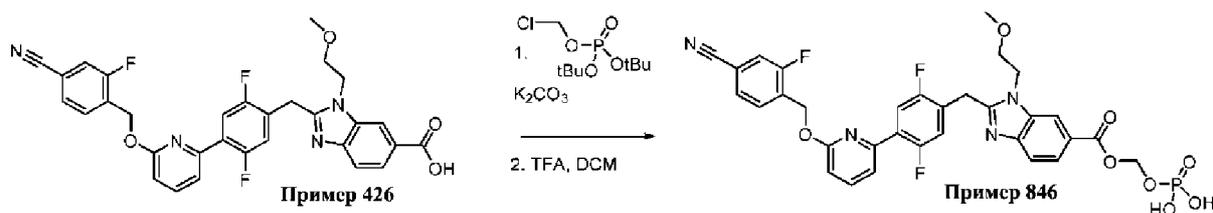


2-(2-фтор-4-(6-(2-фтор-4-(метоксиметил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 845): Метил-2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (50 мг, 0,080 ммоль) получали, как описано в способе 32, заменяя 1-(бромметил)-2-циклопропилбензол на 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол. Смесь объединяли с трифтордом калия (метоксиметил) боранидом (122 мг, 0,80 ммоль), карбонатом цезия (79 мг, 0,24 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (18 мг, 0,024 ммоль) и диоксан (2 мл). Аргон барботировали через раствор в течение 2 минут, после чего реакционный флакон герметизировали и нагревали до 100 °С в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексане) с получением метил-2-(2-фтор-4-(6-(2-фтор-4-(метоксиметил) бензил) окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата, затем превращали в 2-(2-фтор-4-(6-(2-фтор-4-(метоксиметил) бензил) окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 845) идентично

описанному для окончательного этапа процедуры 32. ES/MS m/z: 574,6 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,90 (м, 2H), 7,90 – 7,80 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 8,0, 3,5 Гц), 2H), 7,56 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 – 7,07 (м, 2H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,64 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,68 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,21 (с, 3H).

**Пример 846. (фосфонакси) метил -2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат**

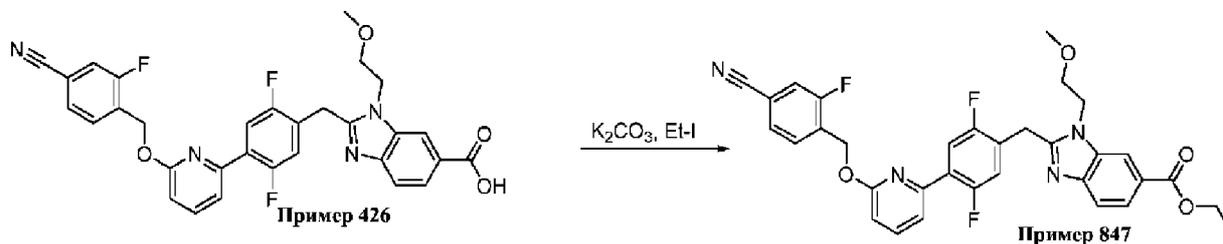
**Способ 90**



10 **(Фосфонакси) метил -2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (пример 846):** Соединение примера 426 (50 мг, 0,087 ммоль), карбоната калия (36 мг, 0,26 ммоль) и DMF (1,5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 20 минут, при этом добавляли ди-трет-бутилхлорметилфосфат (41 мкл, 0,18 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексане) с получением (ди-трет-бутоксифосфорил) окси) метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. Затем соединение (35 мг, 0,044 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) и перемешивали при 40 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали непосредственно и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O) с получением продукта (пример 846) в виде соли трифторацетата. ES/MS m/z: 25 683,1 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,82 (м, 3H), 7,82 – 7,72 (м, 3H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H)), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,77 (д, J = 13,4 Гц, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,64 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H).

**Пример 847. Этил 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат**

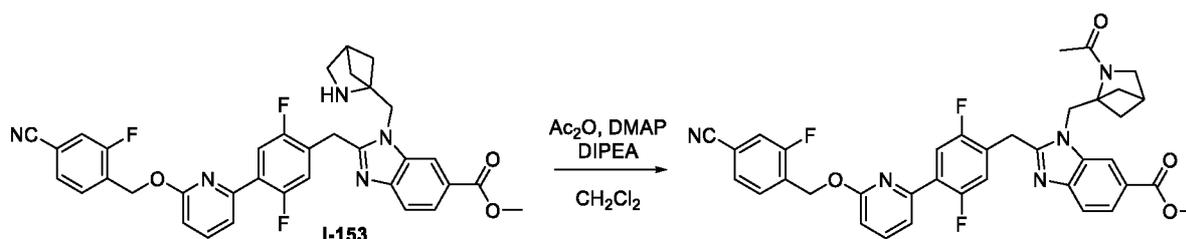
**Способ 91**

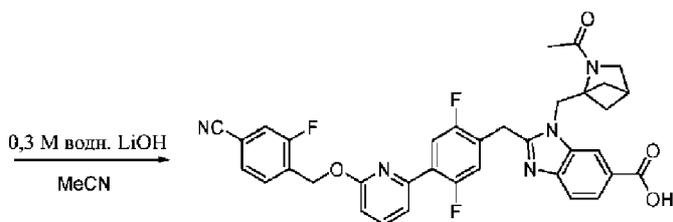


5                    **Этил 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (пример 847):**  
Растворяли пример 426 (50 мг, 0,087 ммоль) в DMF (1 мл), после чего добавляли карбонат калия (36 мг, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли этиодид (9 мкл, 0,11 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2  
10 часов. После завершения реакции, реакцию смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O) с получением  
15 продукта (пример 847) в виде соли трифторацетата. ES/MS m/z: 601,6 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,84 (м, 3H), 7,80 – 7,71 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H)), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,36 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

20 **Пример 849. 1-(2-ацетил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 92**





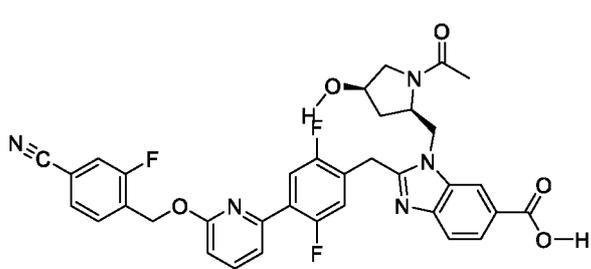
**Метил 1-(2-ацетил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Метил 1-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-

5 фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (65,0 мг, 0,104 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,50 мл) и смесь охлаждали до 0 °С. Затем к смеси добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,109 мл, 0,625 моль) и 4-диметиламинопиридин (1,3 мг, 0,01 ммоль) с последующим укусуным ангидридом (49 мкл, 0,521 ммоль). Смесь медленно нагревали от 0 °С до к. т. и перемешивали при к. т. в течение одного часа. Затем смесь разделяли между EtOAc (5 мл) и водой (5 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии без очистки. ES/MS: 666,2 (M+H<sup>+</sup>)

15 **1-(2-ацетил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 624):** Метил 1-(2-ацетил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (69 мг, 0,104 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,0 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 М, 1,0 мл, 0,313 ммоль). Смесь нагревали до 20 100 °С в течение 7 минут, затем охлаждали до к. т. и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: Градиент MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением примера 849 в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 652,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 25 8,08 (с, 1H), 7,98–7,82 (м, 3H), 7,82–7,71 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,66 (к, J = 4,6, 3,3 Гц, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,56 (дд, J = 4,6, 1,7 Гц, 2H), 1,49 – 1,35 (м, 2H).

### Пример 848. Соединения, полученные способом 92

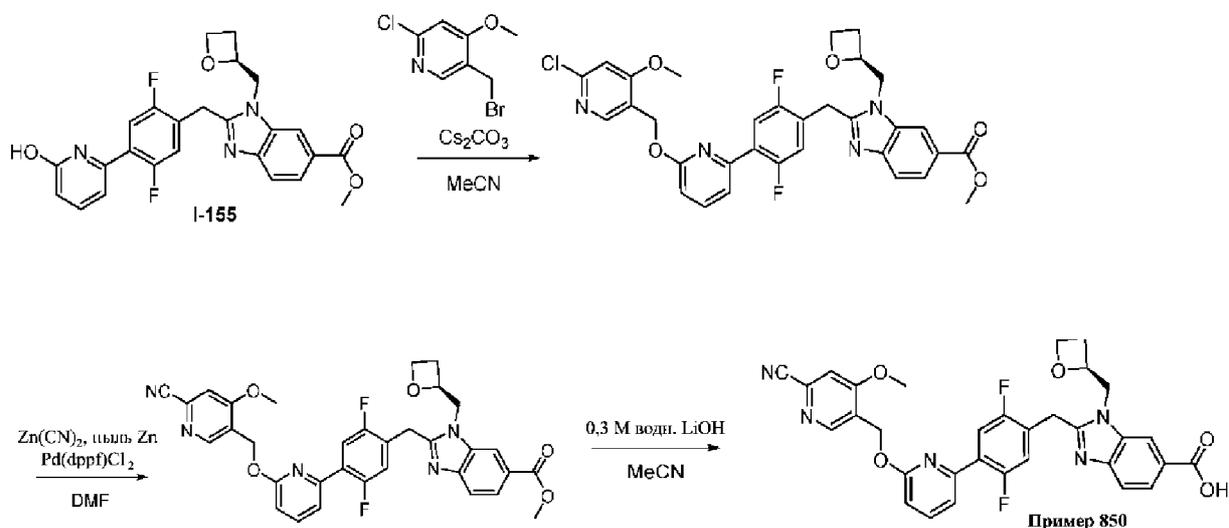
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 92, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
848	 <p>ES/MS m/z: 656,2; <sup>1</sup>H ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,86 (м, 4H), 7,80 – 7,70 (м, 4H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 – 7,46 (м, 2H), 7,00 (дд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,76 (дд, J = 14,2, 6,1 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 17,4 Гц, 3H), 4,53 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 3,69 (дд, J = 11,0, 4,5 Гц, 1H), 3,49 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 1,97 (ддд, J = 13,4, 8,7, 4,6 Гц, 1H), 1,86 (с, 3H), 1,84 – 1,72 (м, 1H).</p>

5

### Пример 850. (S)-2-(4-(6-(6-циано-4-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

#### Способ 93



**Метил (S)-2-(4-(6-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат I-155** (100 мг, 0,210 ммоль) и 5-(бромметил)-2-хлор-4-метоксипиридин (72 мг, 0,300 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2,0 мл) и добавляли карбонат цезия (100 мг, 0,310 ммоль).

5 Суспензию нагревали до 60 °С. Через 30 минут смесь охлаждали до к. т., фильтровали через целит (промывали EtOAc) и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: EtOAc/дихлорметан) с получением желаемого продукта. ES/MS: 621,2 (M+H<sup>+</sup>)

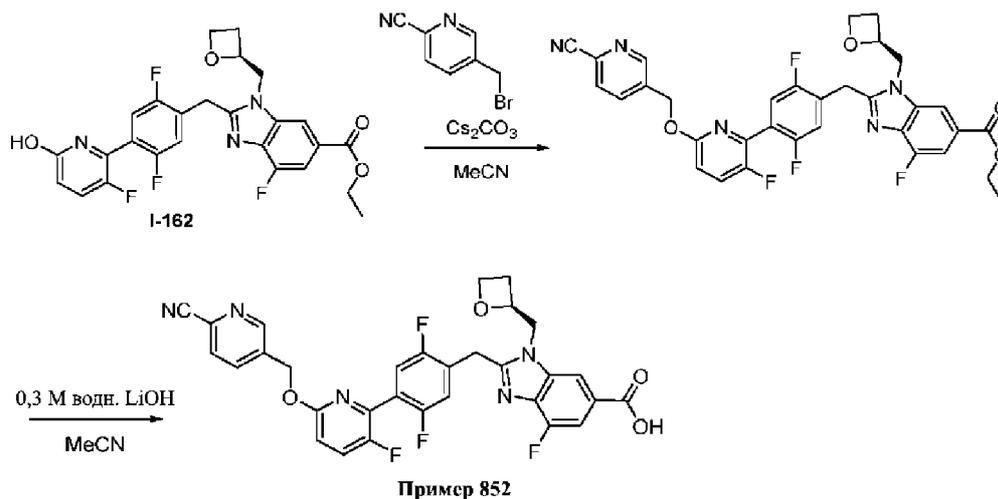
**Метил (S)-2-(4-(6-(6-циано-4-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат**  
10 Метил (S)-2-(4-(6-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (88 мг, 0,140 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (10 мг, 0,085 ммоль), пыль цинка (0,9 мг, 0,014 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 мг, 0,014 ммоль) объединяли в N, N-диметилформаиде (1,0 мл) и смесь барботировали  
15 аргоном в течение 5 минут. Реакционную смесь затем герметизировали и нагревали до 120 °С в течение одного часа. После завершения реакции смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении  
20 и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: EtOAc/дихлорметан) с получением продукта.

**(S)-2-(4-(6-(6-циано-4-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 850):** Метил (S)-2-(4-(6-(6-циано-4-метоксипиридин-3-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (71,0  
25 мг, 0,116 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,5 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 M, 0,5 мл, 0,151 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С в течение 5 минут, затем охлаждали до к. т. и разводили N,N-диметилформамидом (1 мл) и уксусной кислотой (0,1 мл). Раствор вводили непосредственно на ОФ-ВЭЖХ (элюент: градиент MeCN/вода с  
30 0,1% TFA) и очищали. Фракции, содержащие продукт, немедленно разводили EtOAc и промывали водой до тех пор, пока промывки не испытали при pH ~7. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, выделяли вакуумной фильтрацией и концентрировали *под вакуумом* для получения примера 850. ES/MS: 598,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (с, 1H), 8,24 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,98–7,84 (м, 2H), 7,83–7,73 (м, 2H), 7,64–7,48 (м, 2H), 7,39

(дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,71 (тдд, J = 11,2, 7,9, 4,7 Гц, 1H), 2,48 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 852. (S)-2-(4-(6-(6-цианопиридин-3-ил)метокси)-3-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 94**



**Этил (S)-2-(4-(6-(6-цианопиридин-3-ил)метокси)-3-фторпиридин-2-ил)-**

**2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат I-162 (30 мг, 0,059 ммоль) и 5-(бромметил) пиколинитрил (16 мг, 0,083 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,0 мл) и добавляли карбонат цезия (27 мг, 0,084 ммоль). Суспензию нагревали до 60 °С. Через 30 минут смесь охлаждали до к. т., фильтровали через целит (промывали EtOAc) и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: EtOAc/дихлорметан) с получением желаемого продукта. (Заметка: в некоторых примерах, используя данную процедуру, K<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> используется вместо Cs<sub>2</sub> CO<sub>3</sub>). ES/MS: 632,2 (M+H<sup>+</sup>)**

**(S)-2-(4-(6-(6-цианопиридин-3-ил)метокси)-3-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая**

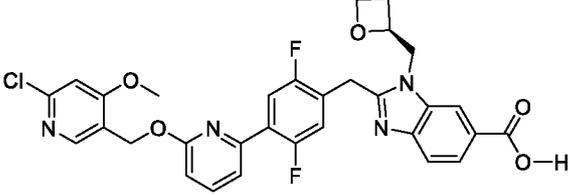
**кислота (пример 852):** Этил (S)-2-(4-(6-(6-цианопиридин-3-ил) метокси)-3-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (23 мг, 0,037 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,5 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 М, 0,16 мл, 0,048 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С в течение 5 минут, затем охлаждали до к. т. и разводили N,N-диметилформамидом (1 мл) и уксусной кислотой (0,1 мл). Раствор вводили непосредственно на ОФ-ВЭЖХ (элюент: градиент

MeCN/вода с 0,1% TFA) и очищали. Фракции, содержащие продукт, немедленно разводили EtOAc и промывали водой до тех пор, пока промывки не испытали при pH ~7. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, выделяли вакуумной фильтрацией и концентрировали *под вакуумом* для получения примера 852. ES/MS: 604,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (с, 1H), 8,26–7,99 (м, 3H), 7,91 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 7,57–7,37 (м, 3H), 7,13 (дд, J = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,08 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,81–4,69 (м, 1H), 4,70–4,42 (м, 4H), 4,42–4,29 (м, 1H), 2,82–2,69 (м, J = 18,9 Гц, 1H), 2,46–2,36 (м, 1H).

### **Примеры 851,853. Соединения, полученные способом 94**

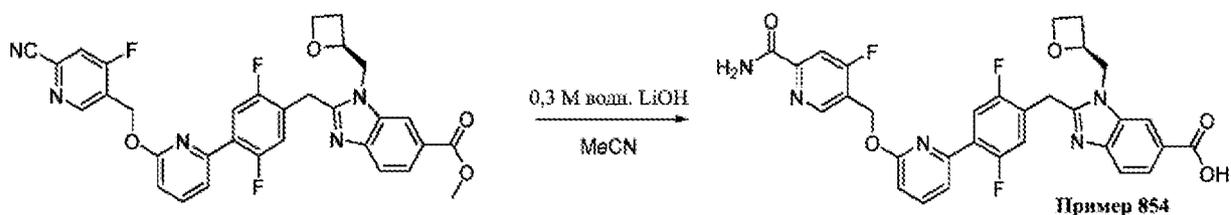
10 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 94, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
851	<div style="text-align: center;"> </div> <p>ES/MS m/z 595,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,82 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,08 (тт, J = 9,5, 4,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58–4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,73 (дд, J = 14,4, 11,4, 7,2 Гц, 1H), 2,47 – 2,34 (м, 1H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
853	 <p data-bbox="359 539 1385 853">ES/MS m/z 607,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,34 – 8,25 (м, 2H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,79 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (к, J = 6,2 Гц, 2H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,51 (м, 4H), 4,51–4,36 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,2 Гц, 1H).</p>

**Пример 854. (S)-2-(4-(6-(6-карбамоил-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

5 **Способ 95**



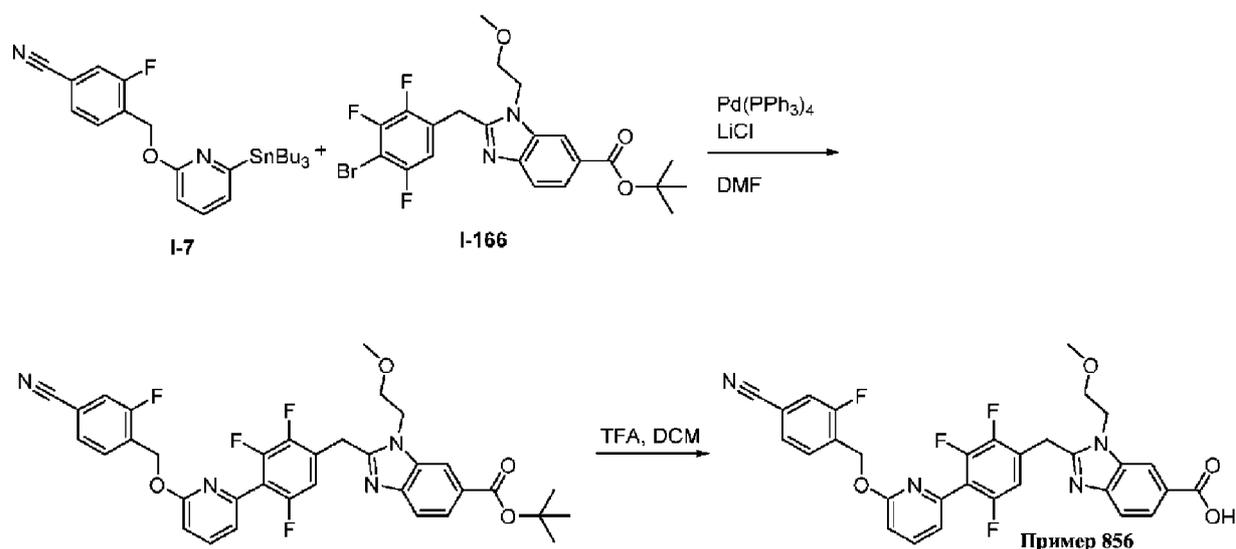
**(S)-2-(4-(6-(6-карбамоил-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 854):**

Метил (S)-2-(4-(6-(6-циано-4-фторпиридин-3-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали в соответствии с процедурой 93 5-(бромметил)-2-хлор-4-фторпиридин вместо 5-(бромметил)-2-хлор-4-метоксипиридина. Метил (S)-2-(4-(6-(6-циано-4-фторпиридин-3-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (58 мг, 0,096 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,5 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 М, 0,41 мл, 0,125 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С в течение 5 минут, затем охлаждали до к. т. и разводили N,N-диметилформамидом (1 мл) и уксусной кислотой (0,1 мл). Раствор вводили непосредственно на ОФ-ВЭЖХ (элюент: градиент MeCN/вода с 0,1% TFA) и очищали.

Фракции, содержащие продукт, немедленно разводили EtOAc и промывали водой до тех пор, пока промывки не испытали при pH ~7. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, выделяли вакуумной фильтрацией и концентрировали *под вакуумом* для получения примера 854. ES/MS: 604,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,97 – 7,76 (м, 4H), 7,61 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,08 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,59 (м, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,8, 5,8 Гц, 1H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,48 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 856. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,3,5-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 96**



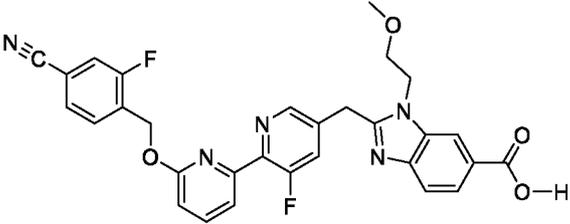
**трет-бутил 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,3,5-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** трет-бутил 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,3,5-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали аналогично тому, как **Методика 7, стадия 2**, заменяя метил-2-[(6-бром-3-пиридил) метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат с трет-бутил-2-(4-бром-2,3,5-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилатом (**I-166**). ES/MS: 647,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,3,5-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 856):** Пример 856 получали способом, аналогичным **Методика 50, стадия 4** путем замены метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата трет-бутил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)

5 пиридин-2-ил)-2,3,5-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилатом. ES/MS: 591,2 [M+H]<sup>+</sup> 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,4, 7,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,87 (м, 1H), 7,83 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,77–7,70 (м, 2H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34–7,27 (м, 2H), 7,05 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H).

**Пример 855. Соединения, полученные способом 96**

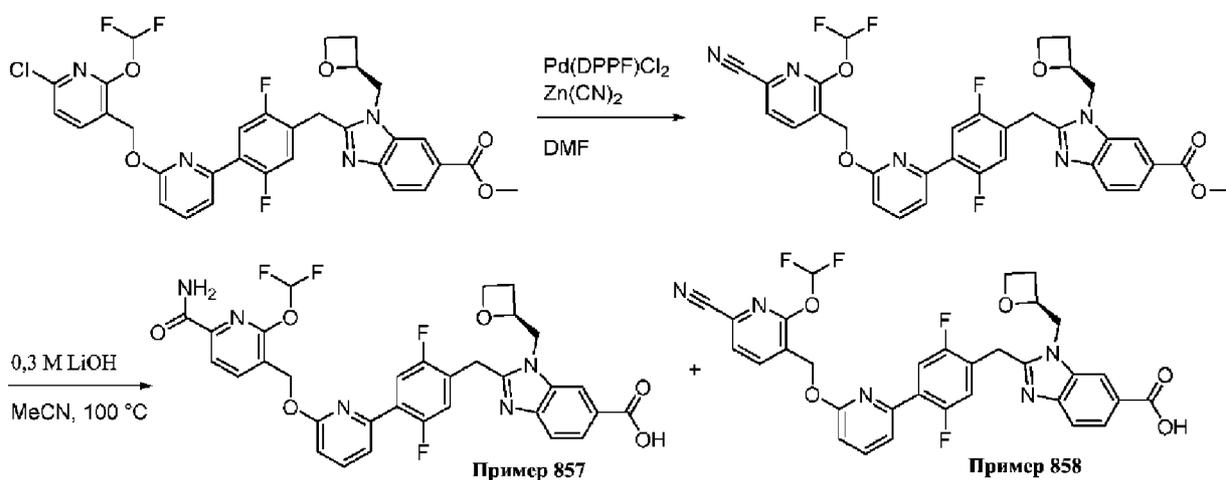
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 96, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
855	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 556,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,60–8,53 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,91–7,81 (м, 3H), 7,79–7,64 (м, 4H), 7,04 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,68 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H).</p>

10

**Пример 857 (S)-2-(4-(6-(6-карбамоил-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

15 **Пример 858 (S)-2-(4-(6-(6-циано-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и Методика 97**



**Метил (S)-2-(4-(6-(6-циано-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-**

**2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат**

Флакон загружали метил (S)-2-(4-(6-(6-хлор-2-(дифторметокси) пиридин-3-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилатом (синтезировали **Методика 52**, стадия **2** замена **I-76** с 3-((6-бромпиридин-2-ил) окси) метил)-6-хлор-2-(дифторметокси) пиридином) (53,0 мг, 0,081 ммоль), рd (DPPF) Cl<sub>2</sub> (66,0 мг, 0,081 ммоль) и цианид цинка (11,4 мг, 0,097 ммоль). Твердые вещества суспендировали в DMF (1,0 мл), и суспензию дегазировали путем барботирования аргона через суспензию в течение 60 секунд. Суспензию закрывали во флаконе и нагревали при 100 °C в течение 3 часов. Смесь охлаждали, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MS: 648,2 [M+H]<sup>+</sup>

**(S)-2-(4-(6-(6-карбамоил-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-**

**ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 857) и (S)-2-(4-(6-(6-циано-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 858):** К раствору метил (S)-2-(4-(6-(6-циано-2-(дифторметокси) пиридин-3-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (41,6 мг, 0,064 ммоль) в MeCN (0,75 мл) добавляли 0,3 М водный гидроксид лития (0,28 мл, 0,084 ммоль). Смесь нагревали до 100 °C в течение 3 минут, затем концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN \*0,1% TFA) с получением требуемого продукта **Пример 858** и над продуктом гидролиза **Пример 857**. Фракции, содержащие продукты, разделяли отдельно и обрабатывали. Фракции разделяли между EtOAc и солевым раствором. Органический слой выделяли и промывали тремя дополнительными частями воды с последующей частью солевого раствора. Органический слой снова выделяли,

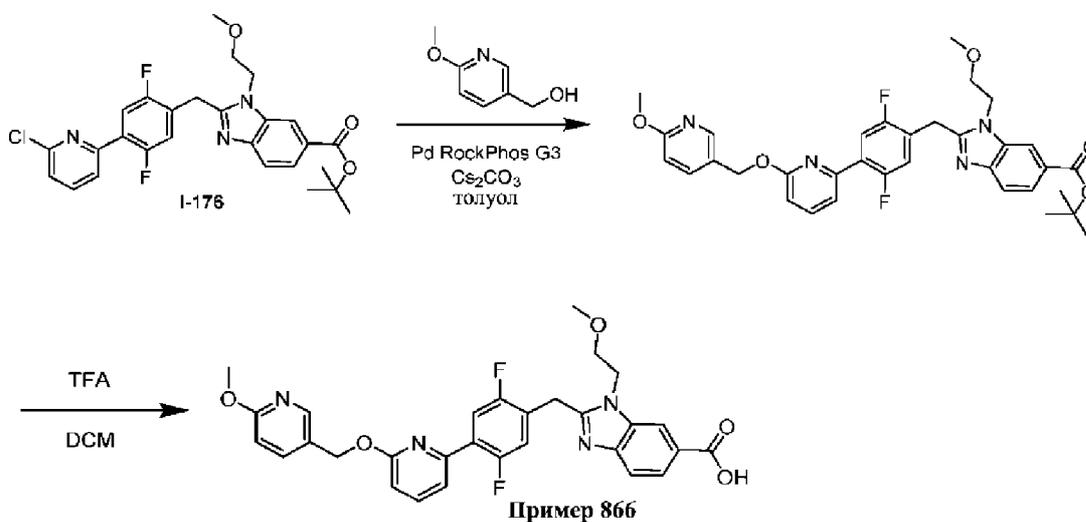
высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *под вакуумом* для обеспечения свободной формы описанных продуктов.

**Пример 857:** ES/MS: 652,2 [M+H]<sup>+</sup> 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,38 – 7,98 (м, 4Н), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,66 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1Н), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,54–7,48 (м, 1Н), 7,35 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1Н), 7,27 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,92 (с, 2Н), 5,13 – 4,99 (м, 1Н), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1Н), 4,64 – 4,57 (м, 1Н), 4,52 – 4,38 (м, 3Н), 4,34 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1Н), 2,76 – 2,66 (м, 1Н), 2,41 – 2,31 (м, 1Н).

**Пример 858:** ES/MS: 634,2 [M+H]<sup>+</sup> 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,77 (с, 1Н), 8,31 (д, J = 8,7 Гц, 1Н), 8,25 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,96 – 7,48 (м, 7Н), 7,38 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1Н), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,65 (с, 2Н), 5,13 – 5,01 (м, 1Н), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц), 1Н), 4,67–4,60 (м, 1Н), 4,56–4,41 (м, 3Н), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1Н), 2,84–2,67 (м, 1Н), 2,43–2,34 (м, 1Н).

**Пример 866. 2-[2,5-дифтор-4-[6-[(6-метокси-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 98**



**Трет-бутил 2-[2,5-дифтор-4-[6-[(6-метокси-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат** Суспензия

трет-бутил 2-[4-(6-хлор-2-пиридил)-2,5-дифторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (102 мг, 0,199 ммоль) метанол (55,3 мг, 0,398 ммоль), pd RockPhos G3 (12,5 мг, 0,0149 ммоль) и карбонат цезия (194 мг, 0,597 ммоль) в толуоле (2 мл) дегазировали с помощью Ag в течение 5 мин, затем нагревали при 90 °С в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток

очищали с помощью флэш-хроматографии (20–40% EtOAc в гексане) с получением  
 желаемого продукта. ES/MS: 617,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (д, J =  
 2,4 Гц, 1H), 8,10 – 8,02 (м, 1H), 7,96 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,6, 6,3 Гц, 1H),  
 7,78 – 7,68 (м, 2H), 7,69 – 7,54 (м, 1H), 7,54 – 7,41 (м, 1H), 7,07 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H),  
 5 6,78 (ддд, J = 8,3, 6,8, 0,7 Гц, 2H), 5,42 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,38 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,96 (д, J  
 = 3,1 Гц, 4H), 3,69 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 1,65 (с, 9H).

**2-[2,5-дифтор-4-[6-[(6-метокси-3-пиридил)метокси]-2-**

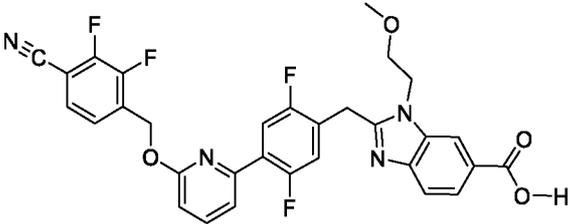
**пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

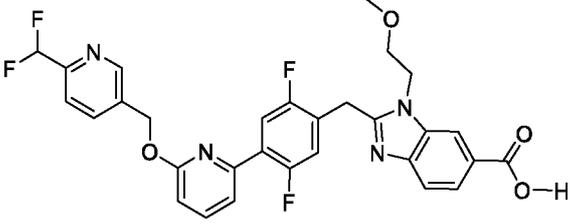
**(пример 866):** Раствор трет-бутил 2-[2,5-дифтор-4-[6-[(6-метокси-3-пиридил) метокси]-2-

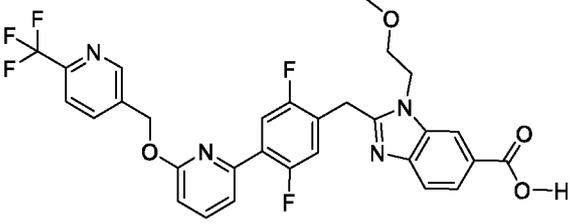
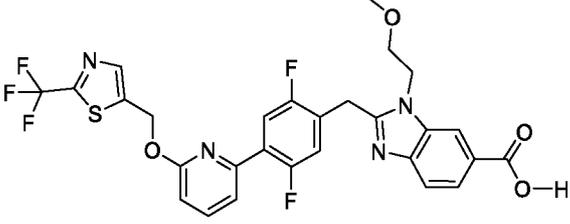
10 пиридил] фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (80,4 мг, 0,130  
 ммоль) и TFA (0,198 мл, 2,61 ммоль) в DCM (3 мл) нагревали при 40 °С. После  
 завершения реакции, смесь концентрировали непосредственно и очищали с помощью  
 ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O) с получением продукта в виде трифторацетатной соли.  
 ES/MS: 561,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 8,00 – 7,76  
 15 (м, 5H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H),  
 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,67 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,54 (с,  
 2H), 3,85 (с, 3H), 3,71 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H); ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -  
 75,27, -121,20 – -122,09 (м), -122,09 – -122,81 (м).

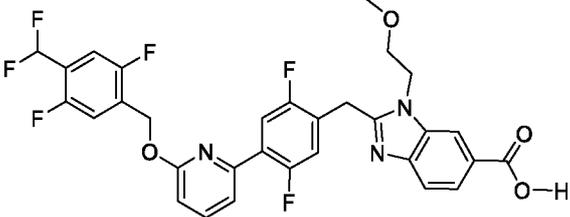
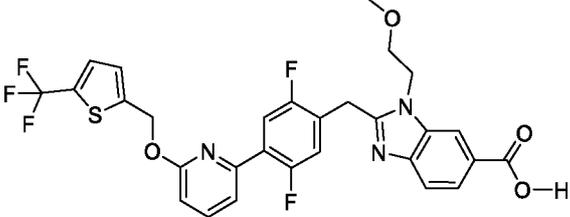
**Примеры 859-865, 867. Соединения, полученные способом 98**

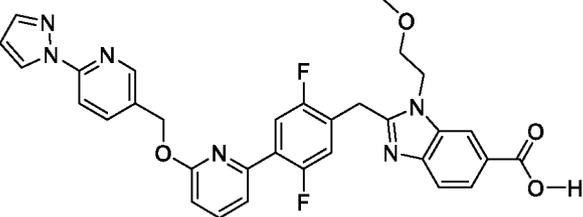
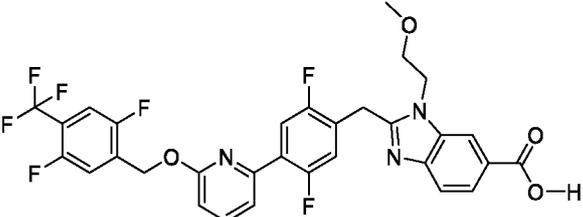
20 Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с  
 использованием общего пути, описанного в способе 98, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
859	 <p>ES/MS m/z 591,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H),        7,95 – 7,84 (м, 2H), 7,84 – 7,71 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 – 7,51        (м, 2H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H),        4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>860</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 581,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,83 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,11 (дд, J = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 8,1, 2,1 Гц, 1H), τ, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 – 7,79 (м, 2H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,97 (т, J = 55,0 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

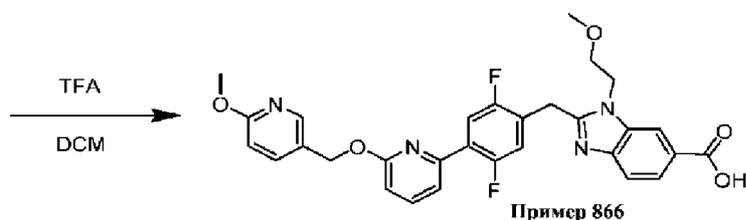
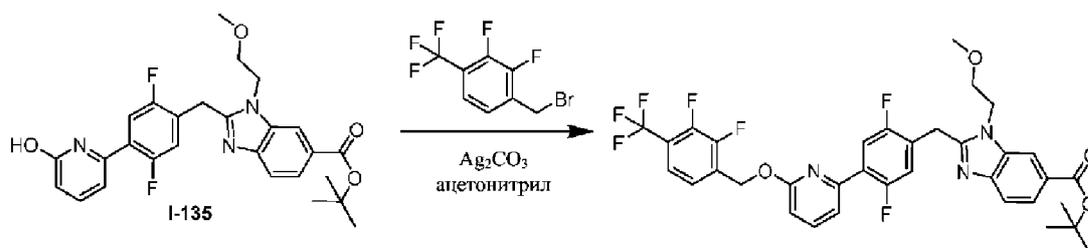
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>861</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 599,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,99 – 7,88 (м, 2H), 7,84 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>
<p><b>862</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 605,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 – 8,25 (м, 2H), 7,97 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
863	 <p>ES/MS m/z 616,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,89 (м, 1H), 7,89 – 7,83 (м, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 1H), 7,69 – 7,49 (м, 4H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,23 (тд, J = 54,0, 13,7 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,2, 3,1 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,65 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (д, J = 1,0 Гц, 3H).</p>
864	 <p>ES/MS m/z 604; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1H), 7,93 – 7,88 (м, 1H), 7,85 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,67 – 7,61 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,64 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
865	 <p>ES/MS MH<sup>+</sup> 597,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (дд, J = 4,8, 2,4 Гц, 2H), 8,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,12 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,93–7,79 (м, 4H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,63–6,54 (м, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -75,24, -121,28–-122,01 (м), -122,10–-122,74 (м).</p>
867	 <p>ES/MS m/z 634,2; Мультиплетный отчет <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,70 (м, 5H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -75,26 (д, J = 6,0 Гц), -120,98 – -121,50 (м), -121,81 (д, J = 17,2 Гц), -122,42 (ддд, J = 17,3, 9,9, 6,1 Гц).</p>

**Пример 872. 2-[[4-[6-[2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

Способ 99



### Трет-бутил 2-[[4-[6-[2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил]метокси]-2-

### пиридил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата:

Суспензия 1-(бромметил)-2,3-дифтор-4-(трифторметил) бензола (73 мг, 0,26 ммоль), трет-бутил 2-[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил) фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (100 мг, 0,20 ммоль) и карбонат серебра (119 мг, 0,43 ммоль) в СН<sub>3</sub>CN (2 мл) нагревали при 50 °С в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и дважды промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (20–40% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта.

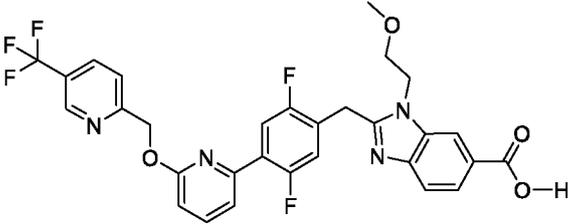
ES/MS: 690,5 (M+H<sup>+</sup>); 1H (400 МГц, хлорформи-*d*) δ 8,07 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J* = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 – 7,74 (м, 2H), 7,71 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,56 – 7,47 (м, 1H), 7,46 – 7,34 (м, 2H), 7,09 (дд, *J* = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,84 (дд, *J* = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,38 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,69 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 1,65 (с, 9H).

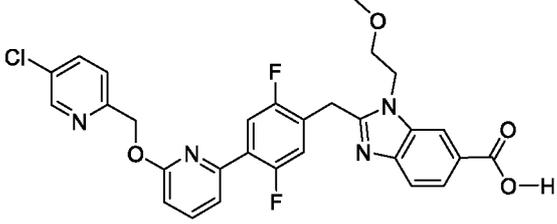
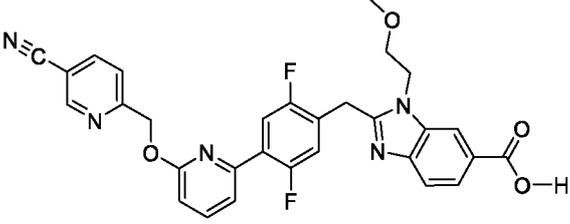
### 2-[[4-[6-[2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 872):

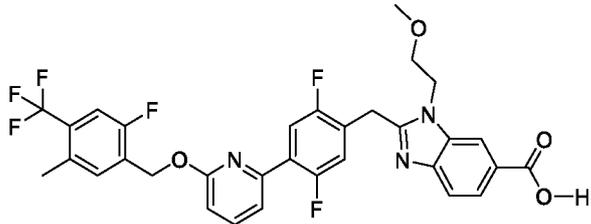
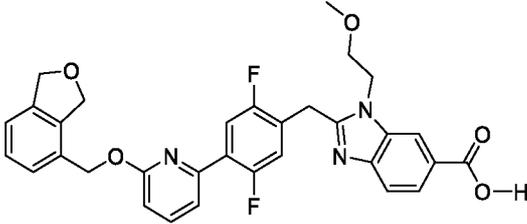
Раствор трет-бутил 2-[[4-[6-[2,3-дифтор-4-(трифторметил) фенил] метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилата (56,9 мг, 0,0825 ммоль) и TFA (0,125 мл, 1,65 ммоль) в DCM (3 мл) нагревали при 40 °С. После завершения реакции, реакцию смесь концентрировали непосредственно и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O) с получением продукта в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 634,1 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,27 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 1H), 7,85 (дд, *J* = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J* = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,70 – 7,55 (м, 3H), 7,54 (дд, *J* = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,44 – 7,35 (м, 1H), 7,01 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,64 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,69 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

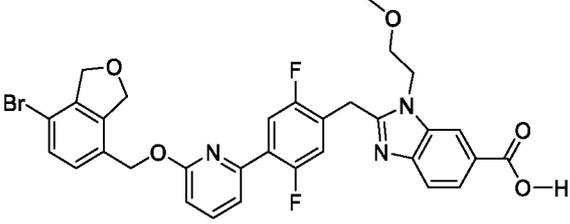
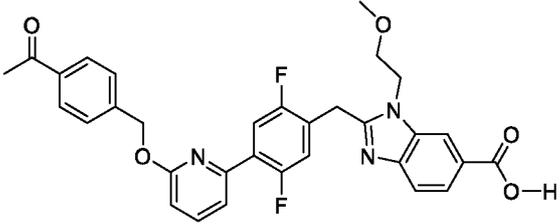
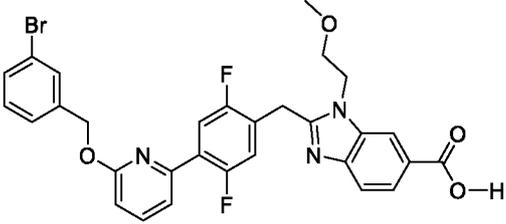
**Примеры 868–871 и 873–876. Соединения, полученные способом 99**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 99, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
868	 <p>ES/MS m/z 599,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,02–8,93 (м, 1H), 8,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,96–7,89 (м, 1H), 7,87 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 – 7,49 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,65 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H).</p>

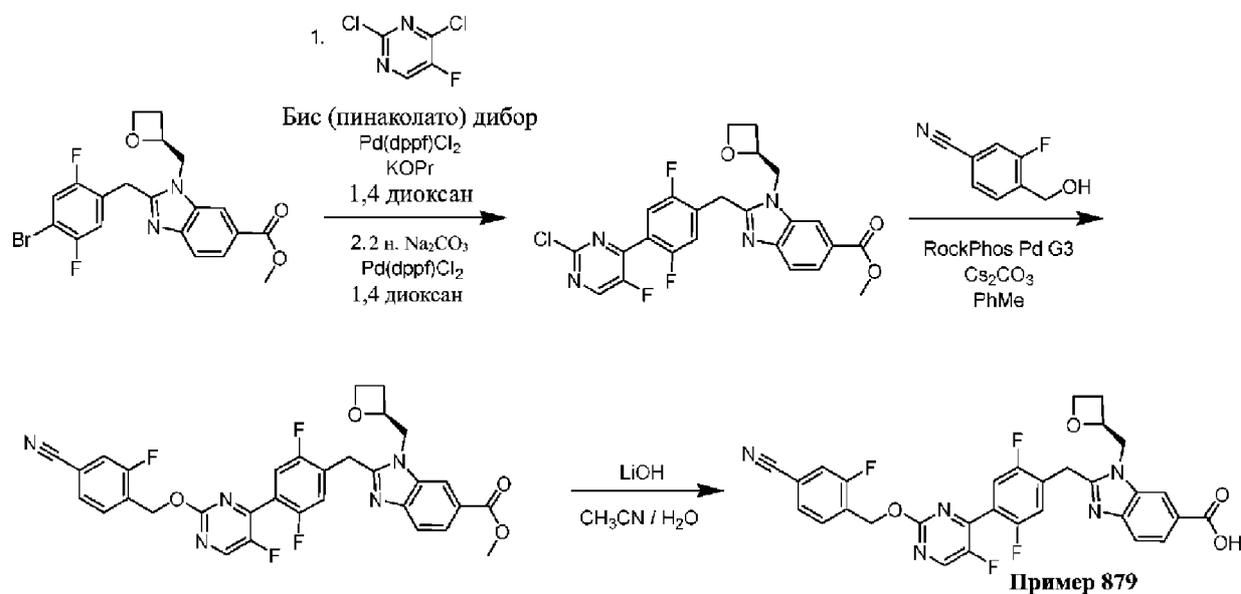
Пример	Структура/название/характеристика
869	 <p>ES/MS m/z 565,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,93 – 7,85 (м, 2H), 7,70–7,64 (м, 2H), 7,56–7,50 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>
870	 <p>ES/MS m/z 556,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 14,0, 8,3 Гц, 2H), 7,59 – 7,50 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,64 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>871</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS MH<sup>+</sup> 630,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,95–7,82 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,72–7,56 (м, 4H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,65 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -61,18, -75,19, -119,56 – -121,54 (м), -121,83 (д, J = 10,9 Гц), -122,21 – -123,52 (м).</p>
<p><b>873</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 572,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,31 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 – 7,83 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,47 – 7,36 (м, 2H), 7,35 – 7,24 (м, 2H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,11 (д, J = 2,1 Гц, 2H), 5,03 (д, J = 2,2 Гц, 2H), 4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H). ЯМР <sup>19</sup>F (377 МГц, DMSO) δ -121,66 – -121,99 (м), -122,30 (ддд, J = 17,5, 10,6, 6,2 Гц).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
874	 <p>ES/MS m/z 650; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,27 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 – 7,81 (м, 2H), 7,78 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55–7,46 (м, 2H), 7,45–7,31 (м, 2H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,24 (д, J = 2,3 Гц), 2H), 5,00 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 4,64 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H). ЯМР <sup>19</sup>F (377 МГц, DMSO) δ -121,91, -122,34 (ддд, J = 17,2, 10,2, 5,9 Гц).</p>
875	 <p>ES/MS m/z 572,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (д, 1H), 8,00–7,95 (м, 2H), 7,92–7,87 (м, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,63 (дд, 3H), 7,51 (дд, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,00 (д, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,63 (т, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,69 (т, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,58 (с, 3H).</p>
876	 <p>ES/MS m/z 608,9, 610,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (д, 1H), 7,88 (ддд, 2H), 7,81 (дд, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,55–7,48 (м, 3H), 7,42 (дд, 1H), 7,36 (т, 1H), 6,98 (д, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,67 (т, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,70 (т, 2H), 3,22 (с, 3H).</p>

**Пример 879. 2-[4-[2-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-5-фторпиримидин-4-ил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

5 **Способ 100**



**Метил-2-[4-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2,5-дифторфенил]метил]-3-**

**[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат** Суспензия метил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[[2-(S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (350 мг, 0,776 ммоль), полученный, как описано для I-164, заменив этил (S)-4-амино-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (I-62) на метил (S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат и 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусная кислота с 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусной кислотой, бис(пинаколато)дибор (256 мг, 1,01 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); PdCl<sub>2</sub>(dppf) (86,3 мг, 0,116 ммоль) и пропионат калия (261 мг, 2,33 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали аргоном в течение 4 мин, затем нагревали при 110 °С в течение 40 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли карбонат натрия (2М, 0,776 мл, 1,55 ммоль). Через 5 мин добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (130 мг, 0,776 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II); Добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (43,1 мг, 0,0582 ммоль). Смесь дегазировали в течение 5 мин с аргоном, затем нагревали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (50–75% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта. ES/MS m/z:

503,0 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 9,2, 5,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 9,8, 5,8 Гц, 1H), 5,19 (тт, J = 7,2, 3,4 Гц, 1H)), 4,72 – 4,44 (м, 5H), 4,42 – 4,31 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,77 (дтд, J = 11,5, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,43 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,2 Гц, 1H).

**Метил-2-[4-[2-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-5-фторпиримидин-4-ил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-**

**карбоксилат** Суспензия метил-2-[4-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2,5-дифторфенил] метил]-3-[(2S)-оксетан -2-ил] метил] бензимидазол -5-карбоксилат (100 мг, 0,199 ммоль),  
10 3-фтор-4-(гидроксиметил) бензонитрил (60,1 мг, 0,398 ммоль), рd RockPhos G3 (12,5 мг, 0,0149 ммоль) и карбонат цезия (194 мг, 0,597 ммоль) в толуоле (2 мл) дегазировали с помощью Ag в течение 5 мин, затем нагревали при 90 °С в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью  
15 флэш-хроматографии (40–60% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта.

ES/MS m/z: 618,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,50 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,72 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,46 – 7,38 (м, 2H), 7,22 (дд, J = 9,9, 5,8 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,20 (кв, J = 6,2 Гц, 1H), 4,71–4,63 (м, 1H), 4,63–4,44 (м, 3H), 4,40 (ддд, J = 12,0, 6,2,  
20 3,0 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,85–2,60 (м, 1H), 2,50–2,33 (м, 1H).

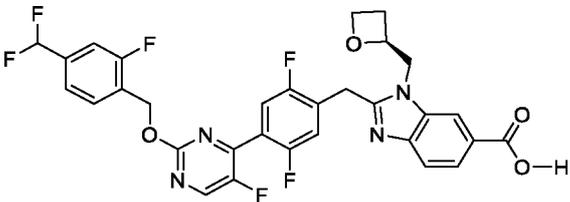
**2-[4-[2-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-5-фторпиримидин-4-ил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая**

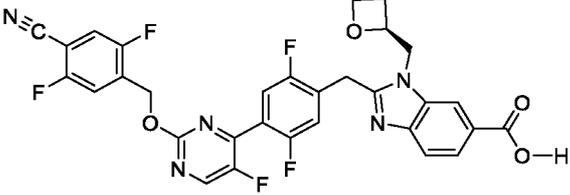
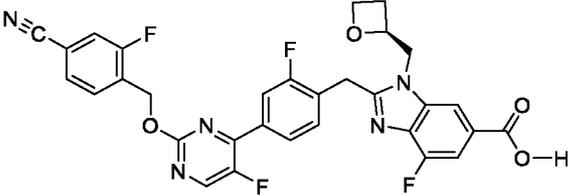
**кислота (пример 879):** Суспензия метил-2-[4-[2-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-5-фторпиримидин-4-ил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-[(2S)-оксетан -2-ил] метил]  
25 бензимидазол -5-карбоксилат (28,8 мг, 0,0466 ммоль) и гидроксид лития, моногидрат (0,300 М, 0,466 мл, 0,140 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) в реакционном флаконе объемом 40 мл нагревали при 90 °С в течение 3 часов. Смесь разводили EtOAc и солевым раствором. Добавляли 0,150 мл 1 М лимонной кислоты. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с  
30 помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O). Полученные фракции продукта разводили EtOAc и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. ES/MS m/z: 604,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,90 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 7,84 – 7,71 (д, J = 1,5 Гц, 1H),

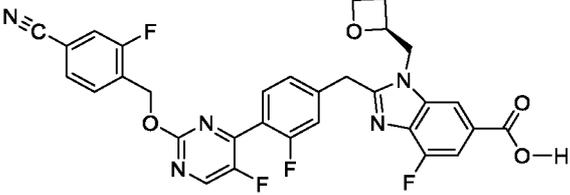
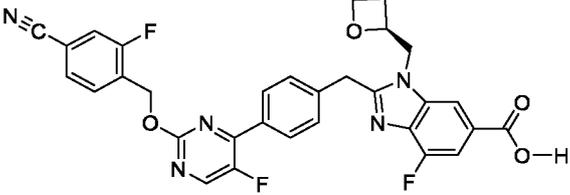
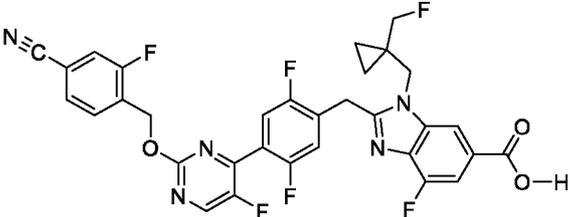
м, 3H), 7,66 – 7,54 (м, 2H), 7,51 (дд, J = 10,2, 5,9 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,09 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,71 – 4,43 (м, 4H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 18,9, 10,1 Гц, 1H), 2,45 – 2,25 (м, 1H); ЯМР 19F (376 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  -73,96, -115,67 (д, J = 10,6 Гц), -119,20, -120,30 – -124,71 (м), -145,39 (д, J = 35,7 Гц).

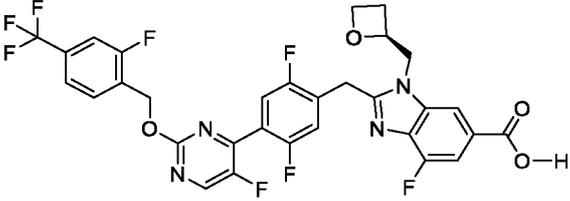
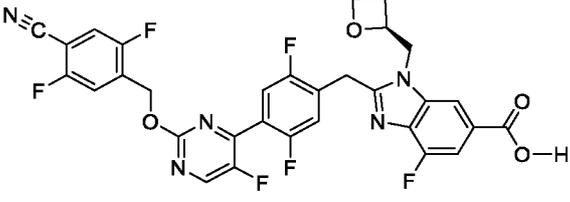
5 **Пример 877-878, 880-886. Соединения, полученные способом 100**

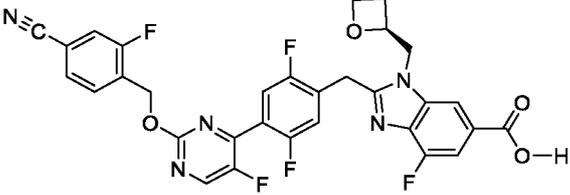
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 100, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
877	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS (M+H+) 629,1; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8,90 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 1H), 7,74 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 10,3, 6,9 Гц, 2H), 7,50 (дд, J = 14,8, 8,9 Гц, 3H), 7,08 (т, J = 55,6 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,09 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,70 – 4,57 (м, 1H), 4,56 – 4,43 (м, 3H), 4,42 – 4,30 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,41 (м, 1H). Мультиплетный отчет ЯМР 19F (376 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math> -73,95, -110,90 (д, J = 55,4 Гц), -113,95 – -118,73 (м), -119,26, -121,88, -145,64.</p>

Пример	Структура/название/характеристика
878	 <p>ES/MS (M+H<sup>+</sup>) 622,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,90 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 9,3, 5,6 Гц, 1H), 7,65 – 7,54 (м, 2H), 7,51 (дд, J = 10,2, 5,8 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,15 – 5,03 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,38 (м, 4H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81–2,59 (м, 1H), 2,46–2,24 (м, 1H). Мультиплетный отчет ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -73,95, -112,13 – -113,98 (м), -118,02 – -120,06 (м), -120,81 (ддд, J = 15,9, 9,2, 5,7 Гц), -121,65 – -123,42 (м), -145,24 (д, J = 36,0 Гц).</p>
880	 <p>ES/MS m/z 604,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,84 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), 7,91–7,84 (дд, J = 10,0, 1,4 Гц, 1H), м, 2H), 7,81–7,72 (м, 2H), 7,57 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 11,4, 1,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,11–5,00 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,68 – 4,45 (м, 4H), 4,35 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,76 – 2,67 (м, 1H), 2,41 – 2,34 (м, 1H).</p>

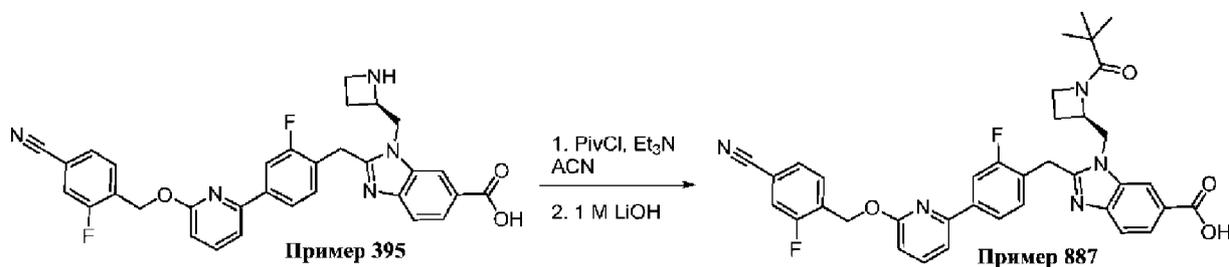
Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>881</b></p>	 <p>ES/MS m/z 604,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,84 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,96–7,89 (м, 1H), 7,79–7,72 (м, 2H), 7,66 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,06 – 4,94 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,64 – 4,56 (м, 1H), 4,54 (д, J = 3,3 Гц, 2H), 4,50–4,42 (м, 1H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,74–2,61 (м, 1H), 2,40–2,29 (м, 1H).</p>
<p><b>882</b></p>	 <p>ES/MS m/z 586,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,05 (с, 1H), 8,78 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,06 – 7,99 (м, 2H), 7,97 – 7,90 (м, 1H), 7,81–7,71 (м, 2H), 7,58–7,46 (м, 3H), 5,57 (с, 2H), 5,02–4,89 (м, 1H), 4,71 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,62 – 4,41 (м, 4H), 4,34 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,72 – 2,57 (м, 1H), 2,41 – 2,27 (м, 1H).</p>
<p><b>883</b></p>	 <p>ES/MS 638,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,89 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,97–7,89 (м, 1H), 7,81–7,71 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,56–7,47 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,24 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 0,89–0,81 (м, 2H), 0,76–0,68 (м, 2H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>884</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 665,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,08 (с, 1H), 8,89 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 10,1, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,55 – 7,46 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,62–4,46 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,78–2,64 (м, 1H), 2,44–2,30 (м, 1H).</p>
<p><b>885</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 640,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,09 (с, 1H), 8,90 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 9,1, 5,2 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,47 (м, 2H), 5,55 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,62 – 4,46 (м, 3H), 4,35 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), dt, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,83 – 2,63 (м, 1H), 2,43 – 2,32 (м, 1H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
886	 <p data-bbox="363 539 1380 797">ES/MS m/z 622,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,08 (с, 1H), 8,89 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,97 – 7,91 (м, 1H), 7,83 – 7,72 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,54 – 7,46 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 5,12 – 5,02 (м, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,62–4,46 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,81–2,63 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 1H).</p>

**Пример 887. 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил-3-[(2R)-1-(2,2-диметилпропаноил)азетидин-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

5 **Способ 101**



**2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил-3-[(2R)-1-(2,2-диметилпропаноил)азетидин-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (Пример 887): 3-[(2R)-азетидин -2-ил]**

10 метил]-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил] метил] бензимидазол -5-карбоновая кислота (0,181г, 0,319 ммоль) растворяли в ACN (4 мл).

Добавляли триэтиламин (0,178 мл, 1,28 ммоль) с последующим добавлением пивалоилхлорида (96,2 мг, 0,798 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. ES/MS: 734,098 (M+H<sup>+</sup>)

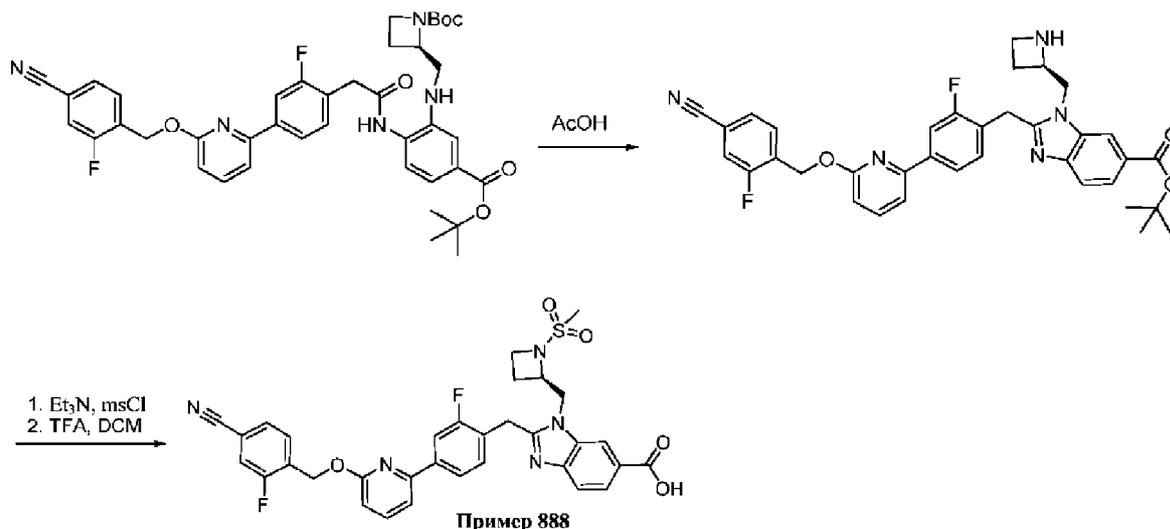
15 Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и добавляли избыток LiOH (1 М, 2 мл). Смесь нагревали до 90 С и перемешивали до израсходования исходного материала, как показано ЖХМС, приблизительно 7 часов. Смесь охлаждали и подкисляли 10%

лимонной кислотой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке

5 продукта. ES/MS: 650,177 (M+H<sup>+</sup>) 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,97 – 7,87 (м, 2H), 7,82 (т, Дж = 7,9 Гц, 1H), 7,78 – 7,64 (м, 2H), 7,67 – 7,50 (м, 4H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,04 (дд, J = 14,4, 8,4 Гц, 1H), 4,79–4,69 (м, 2H), 4,50 (тд, J = 8,9, 6,1 Гц, 1H), 4,39 (тд, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,72–2,47 (м, 1H), 2,21 (ддд, J = 11,3, 9,1, 5,7 Гц, 1H), 0,98 (с, 9H) ЯМР 19F (376 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -  
10 77,76, -117,47 – -118,32 (м), -118,33 – -119,12 (м).

**Пример 888. 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]-3-[(2R)-1-метилсульфонилацетидин-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 102**



15

**2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]метил]-3-[(2R)-1-метилсульфонилацетидин-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 888):** Трет-бутил 2-[[5-трет-бутоксикарбонил-2-[[2-[4-[6-

20

[[4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]ацетил]амино]анилино]метил]азетидин-1-карбоксилат (0,598 г, 0,000808 моль), полученный, как описано в процедуре 43, заменив трет-бутил (S)-2-(((2-амино-5-(метоксикарбонил) фенил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат с трет-бутил (S)-2-(((2-амино-5-(трет-бутоксикарбонил)фенил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат, растворяли в уксусной кислоты (10,0 мл) и нагревают до 110 °С в течение 3 часов. Смесь охлаждали

25

до температуры окружающей среды и концентрировали путем ротационного

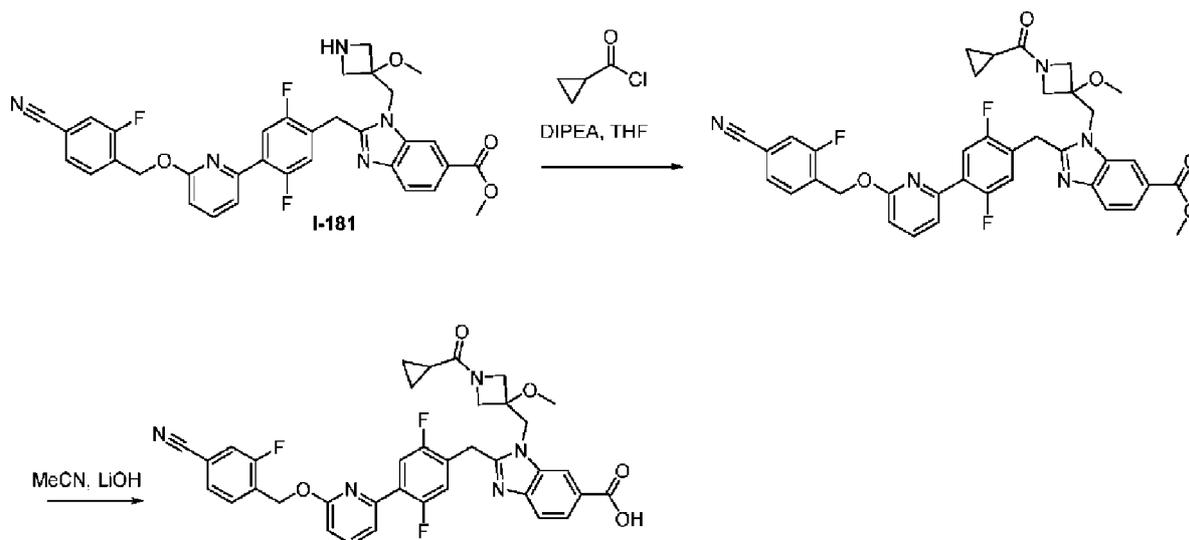
выпаривания. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% EtOAc в гексане). ES/MS: 622,200 (M+H<sup>+</sup>).

Трет-бутил-3-[(2R)-азетидин-2-ил] метил]-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил] метил] бензимидазол-5-карбоксилат (55,0 мг, 8,85e-2 ммоль) растворяли в DCM (1 мл). Добавляли триэтиламин (0,0370 мл, 0,265 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,060г, 0,524 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. ES/MS: 700,45 (M+H<sup>+</sup>).

Добавляли избыток TFA (0,5 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ES/MS: 644,197 (M+H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,62 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,97–7,85 (м, 2H), 7,85–7,66 (м, 3H), 7,66 – 7,47 (м, 4H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,11 – 4,91 (м, 3H), 4,08 – 3,80 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,58 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 2,32 (к, J = 9,8, 8,9 Гц, 1H). ЯМР 19F (376 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ -77,93, -117,75 – -118,20 (м), -118,53 (дд, J = 12,6, 8,2 Гц).

**Пример 889. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(циклопропанкарбонил)-3-метоксиазетидин-3-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

20 **Способ 103**



Пример 889

**Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(циклопропанкарбонил)-3-метоксиазетидин-3-ил)метил)-1H-**

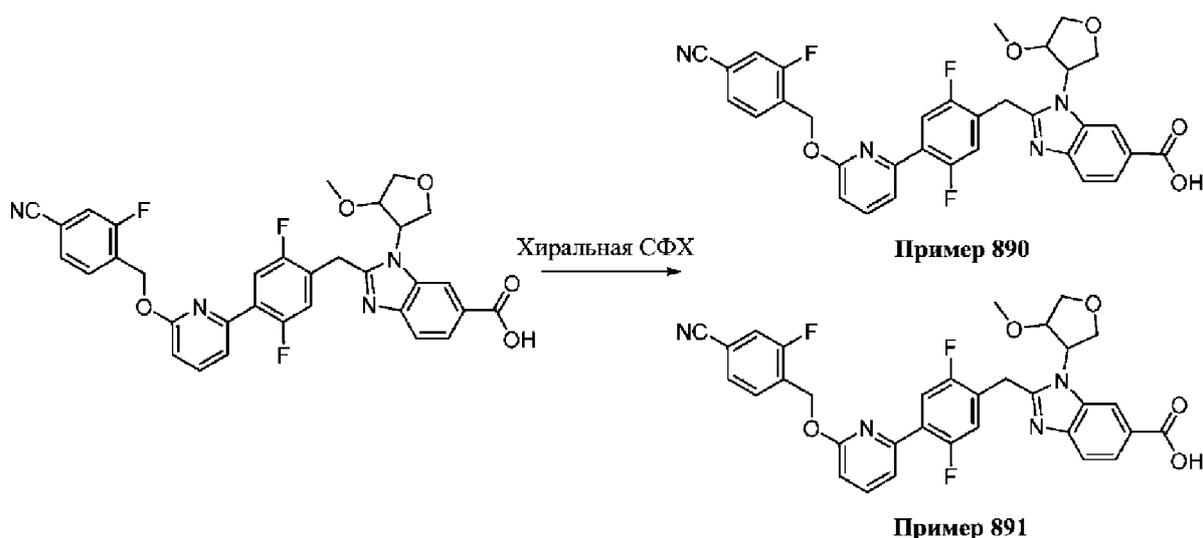
**бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(3-метоксиазетидин-3-ил) метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-181,75 мг, 0,12 ммоль) поглощали в THF (1, 0 мл). Добавляли DIPEA (0,062 мл, 0,36 ммоль), затем циклопропанкарбонилхлорид (0,013 мл, 0,14 ммоль) и смесь  
5 перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут смесь разводили EtOAc (5 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл). Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с получением продукта: ES/MS: 696,2 (M+H<sup>+</sup>).

10 **2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(циклопропанкарбонил)-3-метоксиазетидин-3-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 889):** Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(1-(циклопропанкарбонил)-3-метоксиазетидин-3-ил) метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (60 мг, 0,088 ммоль) растворяли в  
15 ацетонитриле (1. Добавляли 8 мл и водный гидроксид лития (0,3 М, 1,5 мл, 0,442 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 18 часов. По прошествии этого времени смесь разводили водой (5 мл), рН доводили до ~5 с помощью 5% водного раствора лимонной кислоты и смесь экстрагировали EtOAc (3x5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ  
20 (элюент: MeCN/вода с 0,1% TFA) с получением продукта (пример 889) в качестве трифторацетатной соли: ES/MS: 682,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,83 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,79–7,70 (м, 3H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,43 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 9,8 Гц, 1H),  
25 4,02 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 3,94 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 1,59 (п, J = 6,4 Гц, 1H), 0,74 (д, J = 8,1 Гц, 4H).

**Пример 890. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 1**

30 **Пример 891. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота, изомер 2**

**Способ 104**



**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:**

2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (полученная как описано в процедуре 50) В качестве смеси стереоизомеров разделяли хиральную СЖХ (колонка AD-H с соразтворителем MeOH) с получением двух отдельных стереоизомеров.

**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота,**

10 **изомер 1 (Пример 890):** ES/MS: 615,2 (M+H+); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,85 (м, 2H), 7,81 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (ддт, J = 15,7, 11,5, 7,4 Гц, 3H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,65 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

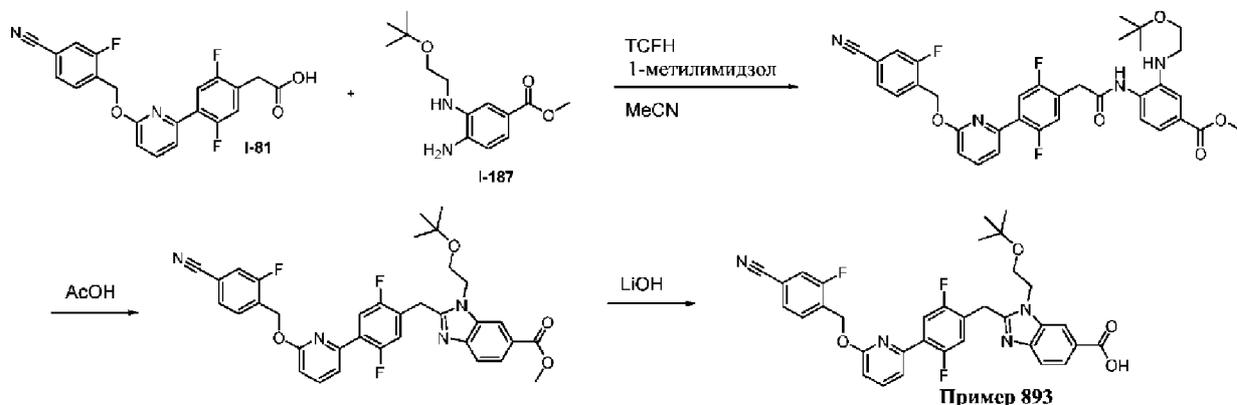
**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая**

15 **кислота, изомер 2 (Пример 891):** ES/MS: 615,2 (M+H+); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (с, 1H), 7,97–7,86 (м, 2H), 7,75 (дт, J = 6,5, 5,2 Гц, 4H), 7,60–7,43 (м, 2H), 7,29 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,53 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,42 (дд, J = 10,3, 3,8 Гц, 1H), 4,17 – 4,06 (м, 2H), 4,02 (дд, J = 10,3, 8,3 Гц, 1H), 3,82 (дд, J = 10,1, 4,5 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H).

20

**Пример 893. 1-(2-(трет-бутокси)этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота.**

**Способ 105**



**Пример 893**

5                   **Метил 3-(2-(трет-бутокси)этил)амино)-4-(2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)ацетида)бензоат:** К раствору 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил) уксусной кислоты (40 мг, 0,1 ммоль) и метил -4-амино-3-(2-(трет-бутокси) этил) амино) бензоата (34 мг, 0,13 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли 1-метилимидазол (0,04 мл, 0,50 ммоль) и TCFH (34 мг, 0,12 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Суспензию разводили EtOAc и промывали HCl (1 М). Водный слой снова экстрагировали EtOAc, а объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно на следующей стадии. ES/MS m/z: 647,2 (M+H<sup>+</sup>).

15                   **Метил 1-(2-(трет-бутокси)этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Раствор метил -3-(2-(трет-бутокси) этил) амино)-4-(2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил) ацетида) бензоата (64 мг, 0,1 ммоль) в AcOH (1 мл) нагревали до 70 °C в течение 2 часов. Полученный раствор разводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали H<sub>2</sub>O и водным бикарбонатом натрия. Водные слои снова экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением метил -1-(2-(трет-бутокси) этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. ES/MS m/z: 629,2 (M+H<sup>+</sup>).

**1-(2-(Трет-бутокси)этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 893):** К

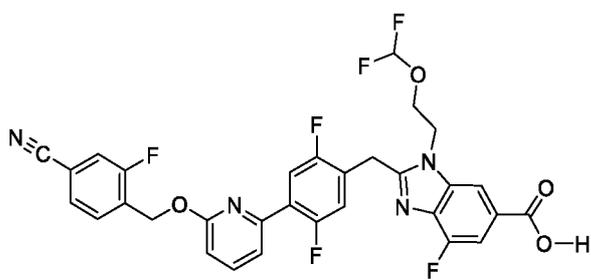
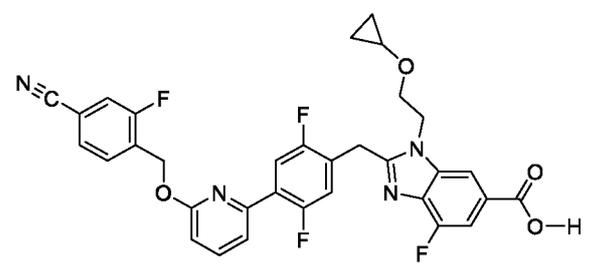
суспензии метил 1-(2-(трет-бутокси) этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (42 мг, 0,67 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (0,25 мл) и гидроксид лития (0,2 мл, 1 М водный раствор). Реакционный сосуд закрывали и нагревали до 100 °С в течение 5 мин и охлаждали до

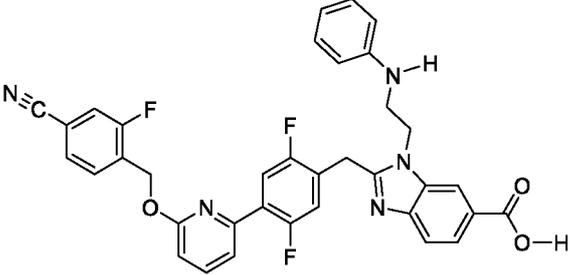
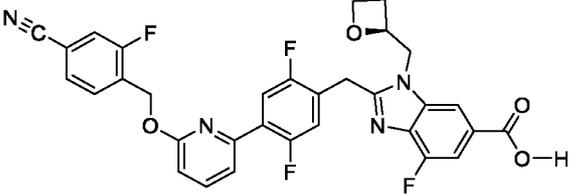
5 комнатной температуры. Полученный раствор разводили MeCN и DMF и нейтрализовали TFA. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O/0,1% TFA) получали 1-(2-(трет-бутокси) этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 893) в виде

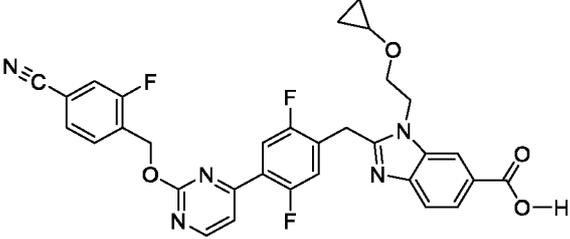
10 трифторацетатной соли. ES/MS m/z: 615,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,85 (с, 1H), 8,30 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,96 – 7,87 (м, 2H), 7,85 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,82 – 7,70 (м, 3H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,55 (д, J = 3,5 Гц, 4H), 3,65 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H).

**3, 892, 894, -897). Соединения, полученные способом 105**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 105, включают следующие примеры.

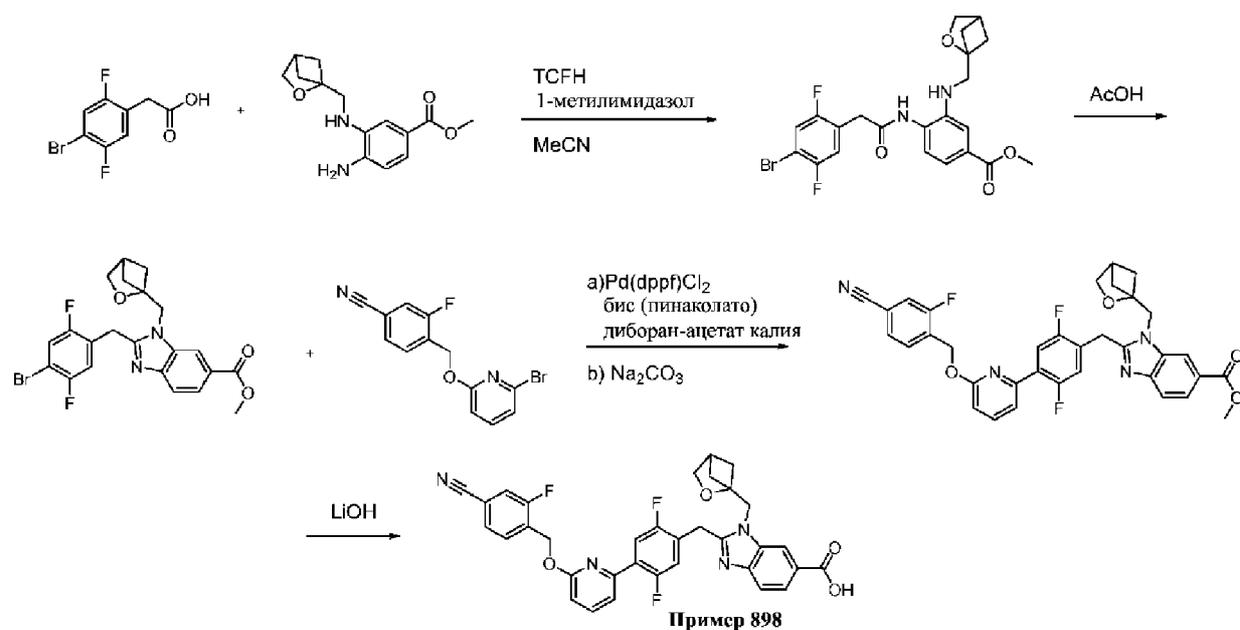
Пример	Структура/название/характеристика
892	 <p>ES/MS m/z 627,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,14 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,97 – 7,86 (м, 3H), 7,80 – 7,70 (м, 4H), 7,59 – 7,48 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,64 (т, J = 75,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 5H), 4,75 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,21 (т, J = 5,0 Гц, 2H).</p>
894	 <p>ES/MS m/z 617,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,10 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,96 – 7,86 (м, 2H), 7,81 – 7,70 (м, 3H), 7,57 – 7,47 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,58 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,77 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,24 (тт, J = 6,0, 2,9 Гц, 1H), 0,38–0,28 (м, 2H), 0,28–0,20 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -115,88 (дд, J = 9,9, 6,5 Гц), -121,88 (ддд, J = 17,9, 11,1, 6,1 Гц), -122,46 (ддд, J = 17,1, 10,5, 6,3 Гц), -129,52 (д, J = 11,3 Гц).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
895	 <p>ES/MS m/z 634,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 3H), 7,81 – 7,71 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,59 – 6,51 (м, 3H), 5,60 (с, 2H), 4,57 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,52 (т, J = 5,9 Гц, 2H). ЯМР <sup>19</sup>F (377 МГц, DMSO) δ -115,92 (дд, J = 10,1, 6,2 Гц), -121,64, -122,17 (дд, J = 18,0, 9,0 Гц).</p>
896	 <p>ES/MS m/z 603,496; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,08 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,97–7,86 (м, 2H), 7,80–7,70 (м, 3H), 7,57–7,47 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,13 – 5,02 (м, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,4, 2,7 Гц, 1H), 4,61–4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,78–2,64 (м, 1H), 2,43 – 2,35 (м, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -115,87 (дд, J = 9,9, 6,5 Гц), -121,83 (ддд, J = 18,2, 11,5, 6,4 Гц), -122,36 (ддд, J = 17,1, 10,5, 6,2 Гц), -129,61 (д, J = 11,6 Гц).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
897	 <p>ES/MS m/z 600,243; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,80 (с, 1H), 8,78 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 – 7,93 (м, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 1H), 7,84 – 7,72 (м, 3H), 7,64 (дд, J = 5,2, 1,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,58 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,78 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,24 (тт, J = 6,1, 3,0 Гц, 1H), 0,37–0,28 (м, 2H), 0,28–0,19 (м, 2H). ЯМР <sup>19</sup>F (377 МГц, DMSO) δ -115,76 (дд, J = 9,9, 6,4 Гц), -120,27, -121,52 – -122,07 (м).</p>

**Пример 898. 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота.**

5 **Способ 106**



**Метил 3-((2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)амино)-4-(2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетида)бензоат:** К раствору 2-(4-бром-2,5-дифторфенил) уксусной

кислоты (500 мг, 1,99 ммоль) и метил-3-((2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил) метил)амино)-4-аминобензоата (549 мг, 2,09 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 1-метилимидазол (0,9 мл, 11,3 ммоль) и TCFH (600 мг, 2,14 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, разводили EtOAc и дважды промывали водным раствором HCl (1 M). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно на следующей стадии. ES/MS m/z: 496,075 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Раствор метил -3-((2-

10 оксабицикло[2.1.1]гексан -1-ил) метил)амино)-4-(2-(4-бром-2,5-дифторфенил) ацетамидо) бензоата (987 мг, 1,99 ммоль) в AcOH (4,5 мл) и DCE (4,5 мл) нагревали до 70 °C в течение 4 часов. Полученный раствор разводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали H<sub>2</sub>O и водным бикарбонатом натрия. Водные слои экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Полученный  
15 неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением метил-1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил) метил)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. ES/MS m/z: 478,990 (M+H<sup>+</sup>).

**Метил 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-**

20 **карбоксилат** К раствору метил -1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил) метил)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (35,0 мг, 0,38 ммоль), ацетата калия (32 мг, 0,33 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия (II) (9 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали аргоном и  
25 нагревали до 120 °C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. К полученному раствору добавляли 4-((6-бромпиридин-2-ил) окси) метил)-3-фторбензонитрил (45 мг, 0,14 ммоль) и водный карбонат натрия (0,15 мл, 2M, 0,30 ммоль). Раствор нагревали до 120 °C в течение 20 мин в микроволновом реакторе, а затем разводили EtOAc и фильтровали через целит. Полученный неочищенный материал очищали колоночной  
30 хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением метил -1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан -1-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. ES/MS m/z: 643,20 (M+H<sup>+</sup>).

**1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил)метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-**

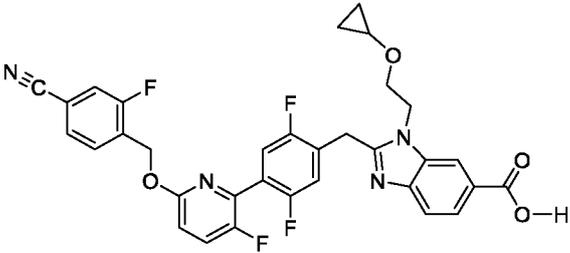
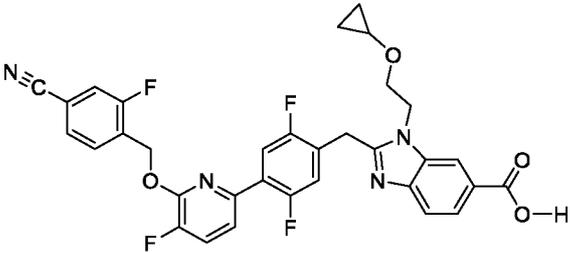
**карбоновая кислота (пример 898):** К суспензии метил 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (52 мг, 0,081 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (0,25 мл) и водный гидроксид лития (0,15 мл, 1М, 0,15 ммоль). Реакционный сосуд

5 герметизировали и нагревали до 100 °С в течение 20 мин и охлаждали до комнатной температуры. Раствор разводили MeCN и DMF и нейтрализовали TFA. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O/0,1% TFA) получали 1-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 898) в виде

10 трифторацетатной соли. ES/MS m/z: 629,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 2H), 7,84 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J = 9,6, 5,9, 3,1 Гц, 2H), 7,12 (дд, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,90 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 1,95 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 1,31 (дд, J = 4,4, 1,8 Гц, 2H).

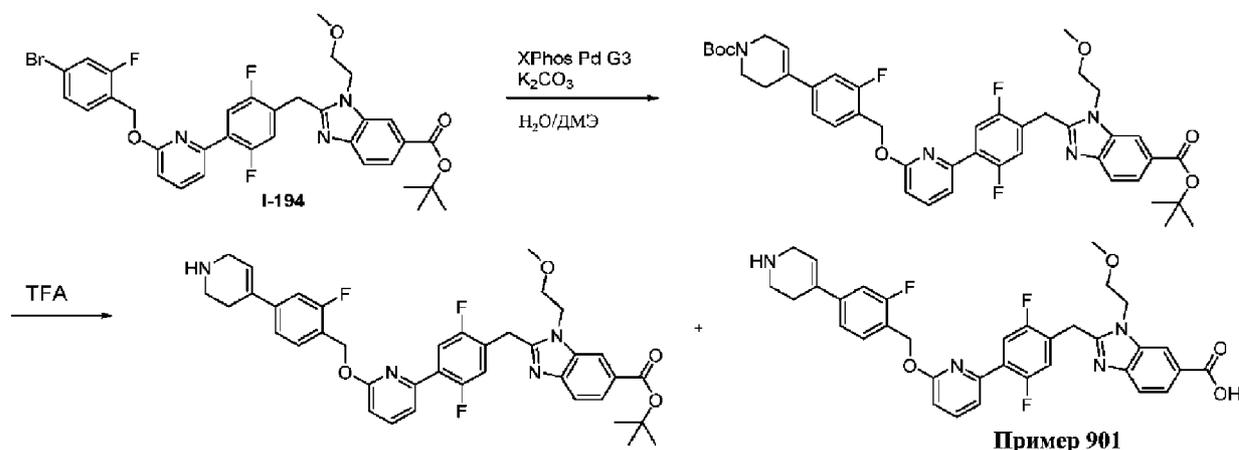
**Пример 899–900. Соединения, полученные способом 106**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 106, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
899	 <p>ES/MS <math>m/z</math> 617,5; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO) <math>\delta</math> 12,83 (с, 1H), 8,24 (д, <math>J = 1,6</math> Гц, 1H), 7,95–7,85 (м, 2H), 7,82 (дд, <math>J = 8,5, 1,6</math> Гц, 1H), 7,79 – 7,71 (м, 2H), 7,63 (д, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 7,46 (дд, <math>J = 9,7, 5,8</math> Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,12 (дд, <math>J = 9,0, 3,0</math> Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,59 (т, <math>J = 5,1</math> Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,79 (т, <math>J = 5,0</math> Гц, 2H), 3,25 (тт, <math>J = 6,0, 3,0</math> Гц, 1H), 0,32 (пд, <math>J = 6,0, 3,3</math> Гц, 2H), 0,28–0,21 (м, 2H). ЯМР <math>^{19}\text{F}</math> (377 МГц, DMSO) <math>\delta</math> -115,80 (дд, <math>J = 10,1, 5,2</math> Гц), -120,06 – -120,53 (м), -122,47 – -122,78 (м), -132,47 (ддд, <math>J = 33,8, 9,0, 3,0</math> Гц).</p>
900	 <p>ES/MS <math>m/z</math> 617,34; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO) <math>\delta</math> 8,27 (с, 1H), 7,98–7,91 (м, 1H), 7,91–7,82 (м, 2H), 7,76 (ч, <math>J = 7,3, 6,8</math> Гц, 3H), 7,64 (д, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 7,58 – 7,51 (м, 1H), 7,39 (дд, <math>J = 11,4, 6,1</math> Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,60 (т, <math>J = 5,2</math> Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,79 (т, <math>J = 5,1</math> Гц, 2H), 3,25 (тт, <math>J = 6,1, 2,9</math> Гц, 1H), 0,36 – 0,29 (м, 2H), 0,25 (к, <math>J = 4,8, 4,2</math> Гц, 2H). ЯМР <math>^{19}\text{F}</math> (377 МГц, DMSO) <math>\delta</math> -115,73 (дд, <math>J = 10,1, 6,4</math> Гц), -122,15 (к, <math>J = 10,7</math> Гц), -122,27 – -122,42 (м), -140,52 (дд, <math>J = 10,3, 3,0</math> Гц).</p>

**Пример 901. 2-(2,5-дифтор-4-(6-(2-фтор-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота.**

5 **Способ 107**



**Трет-бутил 2-(4-(6-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-**

**тетрагидропиридин-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-**

10 **метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** К раствору трет-бутил 2-(4-(6-(4-  
бром-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-  
бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (30 мг, 0,044 ммоль), xPhos Pd G3 (5 мг, 0,006 ммоль) в  
DME (0,5 мл) добавляли водный карбонат калия (2М, 0,05 мл, 0,1 ммоль). Полученный  
раствор дегазировали аргоном, герметизировали и нагревали до 120 °С в течение 60 мин в  
микроволновом реакторе. Затем раствор разводили EtOAc, фильтровали через целит и  
15 концентрировали досуха. Полученный неочищенный материал очищали колоночной  
хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил 2-(4-(6-(4-(1-(трет-  
бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-  
2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. ES/MS m/z:  
785,691 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(2,5-Дифтор-4-(6-(2-фтор-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 901):** К раствору трет-бутил 2-(4-(6-(4-(1-(трет-

бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-  
5 2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (35 мг, 0,045 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,06 мл, 0,78 ммоль).

Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч, разводили DMF и концентрировали. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ

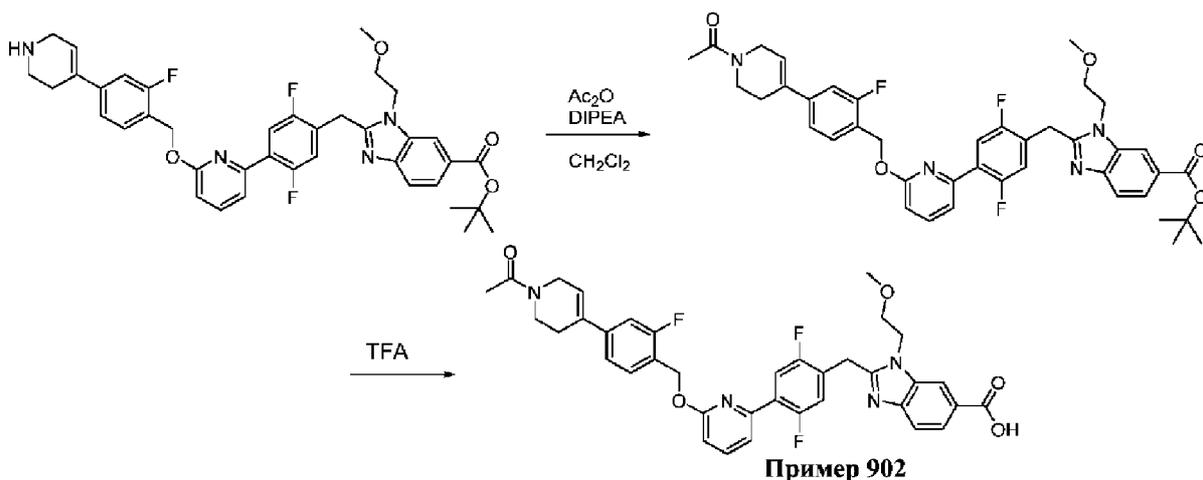
(элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O/0,1% TFA), обеспеченный трет-бутил-2-(2,5-дифтор-4-(6-(2-фтор-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) бензил) окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-  
10 1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат и 2-(2,5-дифтор-4-(6-(2-фтор-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) бензил) окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 901) в виде трифторацетатной соли.

ES/MS m/z: 629,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,80 (с, 2H), 8,23 (д, J = 1,6 Гц,

15 1H), 7,92–7,78 (м, 3H), 7,64–7,49 (м, 3H), 7,45–7,32 (м, 3H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,61 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,81–3,75 (м, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,33 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,68 (с, 2H).

**Пример 902. 2-(4-(6-(4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота.**

**Способ 108**



**Трет-бутил 2-(4-(6-(4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-**

25 **бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** К раствору трет-бутил 2-(2,5-дифтор-4-(6-(2-фтор-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) бензил) окси) пиридин-2-ил) бензил)-1-(2-метоксиэтил)-

1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (12 мг, 0,017 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,25 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,01 мл, 0,10 ммоль) и DIPEA (0,015 мл, 0,09 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали досуха. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно на

5 следующей стадии. ES/MS m/z: 727,610 (M+H<sup>+</sup>).

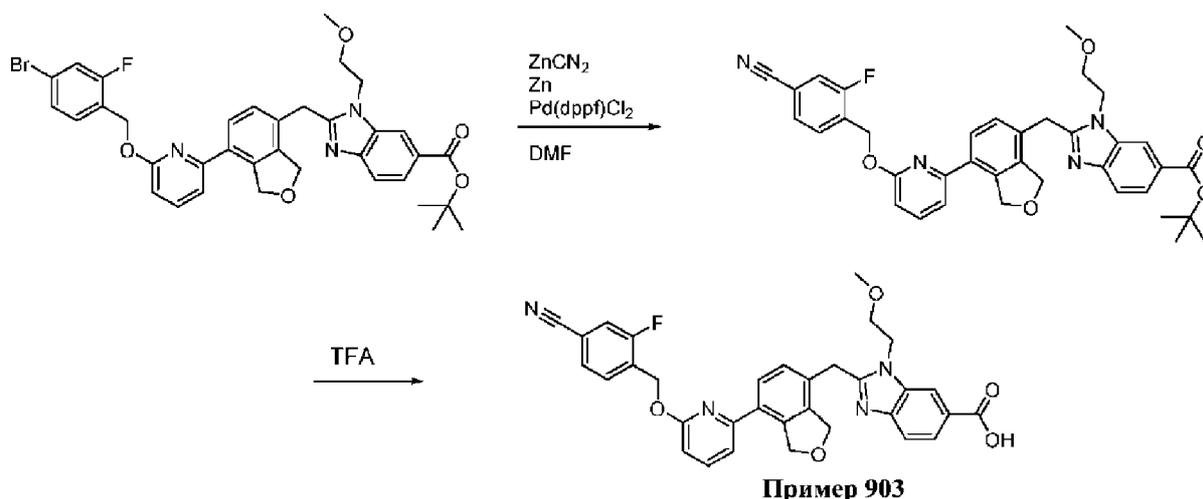
**2-(4-(6-(4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 902):** К раствору трет-бутил 2-(4-(6-(4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (12,7 мг, 0,017 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,025 мл, 0,33 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 50 °С в течение 6 часов. Полученный раствор разводили MeCN и DMF и концентрировали. Очистка посредством

10 обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O/0,1% TFA) получали 2-(4-(6-(4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 902) в виде трифторацетатной соли. ES/MS m/z: 671,2 (M+H<sup>+</sup>); 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,22 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,91 – 7,77 (м, 3Н), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,58 – 7,47 (м, 2Н), 7,43 – 7,27 (м, 3Н), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 6,29 (с, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 4,60 (т, J = 5,1 Гц, 2Н), 4,46 (с, 2Н),

15 4,12 (дд, J = 21,0, 3,2 Гц, 2Н), 3,72–3,59 (м, 4Н), 3,22 (с, 3Н), 2,05 (д, J = 14,2 Гц, 3Н). 2 Н, скрытый растворителем.

**Пример 903. 2-(7-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота.**

25 **Способ 109**



**Трет-бутил 2-(7-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат**

Раствор трет-бутил 2-(7-(6-(4-бром-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (50 мг, 0,071 ммоль), полученного таким же образом, как описано для I-194, цианида цинка (16 мг, 0,14 ммоль), цинка (5 мг, 0,076 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5,5 мг, 0,008 ммоль) в DMF (0,75 мл) дегазировали, герметизировали и нагревали до 150 °С в течение 90 мин в микроволновом реакторе. Полученный раствор разводили EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали досуха. Неочищенный материал затем очищали колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-2-(7-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата. ES/MS m/z: 653,510 (M+H<sup>+</sup>).

**2-(7-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 903):**

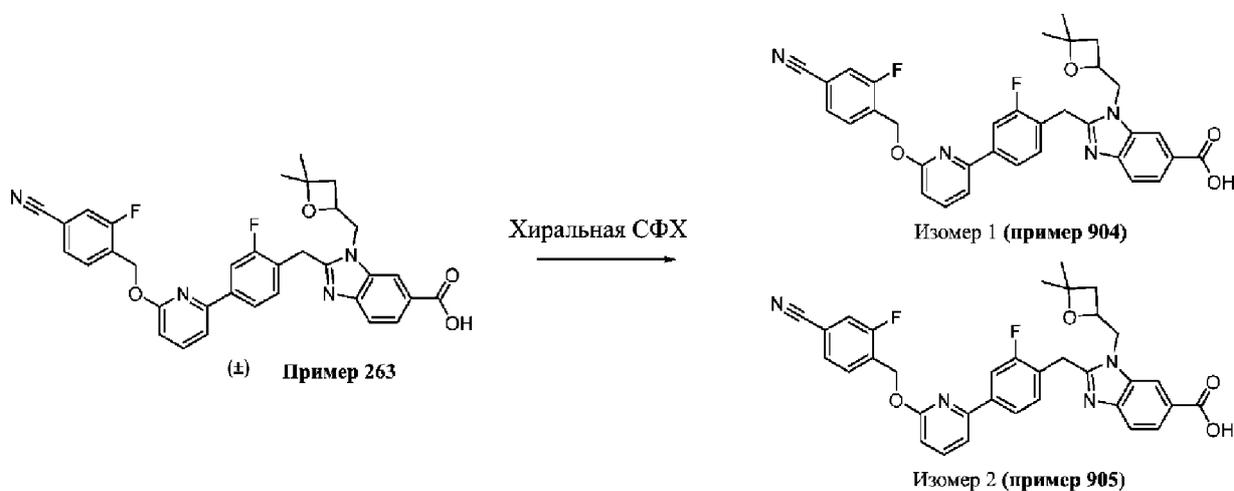
К раствору трет-бутил 2-(7-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (46 мг, 0,07 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,11 мл, 1,4 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 50 °С в течение 12 часов. Полученный раствор разводили MeCN и DMF и концентрировали. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O/0,1% TFA) получали 2-(7-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси) пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил) метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту (пример 903) в виде трифторацетатной соли. ES/MS m/z: 597,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,28 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 2H), 7,80 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 10,5, 6,4) Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,9 Гц, 1H),

7,52 (дд, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,20 (с, 4H), 4,64 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

**Пример 904. 2-((7-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота; Изомер 1.**

**Пример 905. 2-((7-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота; Изомер 2.**

Способ 110



10

**2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(4,4-диметиллоксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (изомер 1, пример 904; Изомер 2, Пример 905):** Пример 263 подвергали SFC (колонка ADH, 30%

15

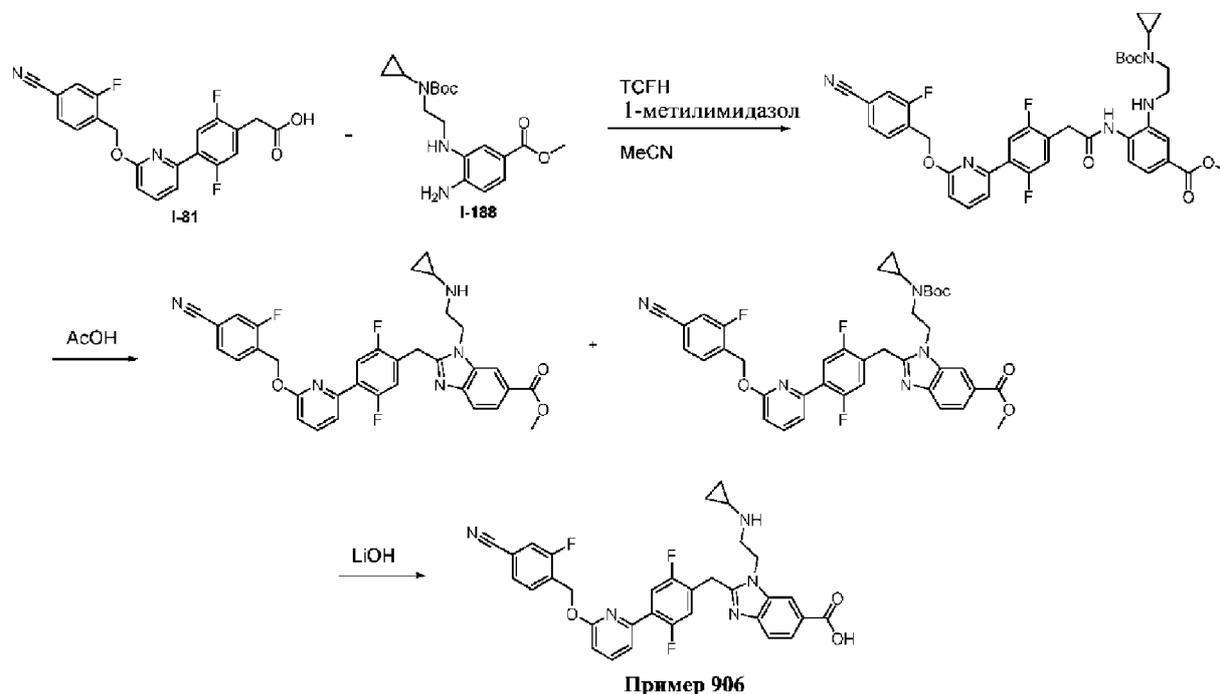
EtOH) с получением соответствующих энантиомеров. Изомер 1 (пример 904): ES/MS m/z: 595,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,90 (м, 1H), 7,90 – 7,84 (м, 3H), 7,83 – 7,70 (м, 3H), 7,66 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,87 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 4,57 – 4,40 (м, 2H), 2,43 (дд, J = 11,1, 7,6 Гц, 1H), 2,13 (дд, J = 11,2, 7,1 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,10 (с, 3H). Изомер 2 (пример 905): ES/MS m/z: 595,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400

20

МГц, DMSO)  $\delta$  8,23 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,0, 1,5 Гц, 1H), 7,90–7,84 (м, 3H), 7,82–7,70 (м, 3H), 7,66 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,87 (ч, J = 5,7, 4,9 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 4,57–4,35 (м, 2H), 2,48–2,39 (м, 1H), 2,13 (дд, J = 11,1, 7,2 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,10 (с, 3H).

**Пример 906. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-(циклопропиламино)этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота.**

**Способ 111**



5                    **Метил 3-(2-(трет-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)этил)амино)-4-(2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)ацетиламино)бензоат:** К раствору 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)уксусной кислоты (51 мг, 0,13 ммоль) и метил 4-амино-3-(2-(трет-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)этил)амино)бензоата (55 мг, 0,16 ммоль) в  
10 MeCN (1,25 мл) добавляли 1-метилимидазол (0,06 мл, 0,75 ммоль) и TCFH (43 мг, 0,15 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Суспензию разводили EtOAc и промывали HCl (1 M). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, а объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Полученный неочищенный материал использовали  
15 непосредственно на следующей стадии. ES/MS m/z: 730,2 (M+H<sup>+</sup>).

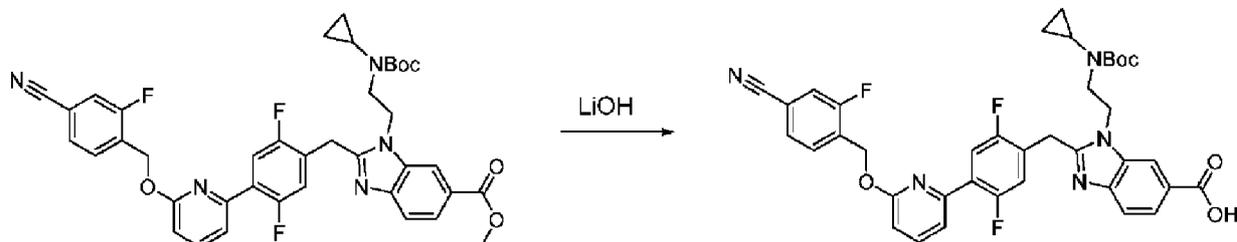
**Метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-(циклопропиламино)этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат и метил 1-(2-(трет-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** Раствор метил 3-(2-(трет-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)этил)амино)-4-(2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)ацетиламино)бензоата (93 мг, 0,13 ммоль) в AcOH (1,25 мл) нагревали до 70 °C в течение 2  
20

часов. Полученный раствор разводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и водным бикарбонатом натрия. Водные слои экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали досуха. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (элюент:  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением метил -2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-(циклопропиламино) этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата; ES/MS m/z: 612,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) и метил 1-(2-(трет-бутоксикарбонил) (циклопропил) амино) этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат; ES/MS m/z: 712,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10                    **2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-(циклопропиламино)этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 906):** К суспензии метил-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-(циклопропиламино) этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (40 мг, 0,65 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (1,5 мл) добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (0,25 мл) и гидроксид лития (0,2 мл, 1 М водный раствор). Реакционный сосуд закрывали и нагревали до 100 °С в течение 5 мин и охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разводили  $\text{MeCN}$  и  $\text{DMF}$  и нейтрализовали  $\text{TFA}$ . Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент:  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/0,1\%$   $\text{TFA}$ ) получали 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-(циклопропиламино) этил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 906) в виде трифторацетатной соли. ES/MS m/z: 589,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  12,90 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,30 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,98 – 7,87 (м, 2H), 7,84 (дд,  $J = 8,4, 1,5$  Гц, 1H), 7,81 – 7,71 (м, 3H), 7,65 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J = 11,5, 6,1$  Гц, 1H), 7,01 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,64 (т,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,88 (д,  $J = 16,3$  Гц, 1H), 0,90–0,83 (м, 2H), 0,83–0,77 (м, 2H).

**Пример 907. 1-(2-(трет-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота.**

**Способ 112**



**Пример 907**

5

**1-(2-(трет-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 907):**

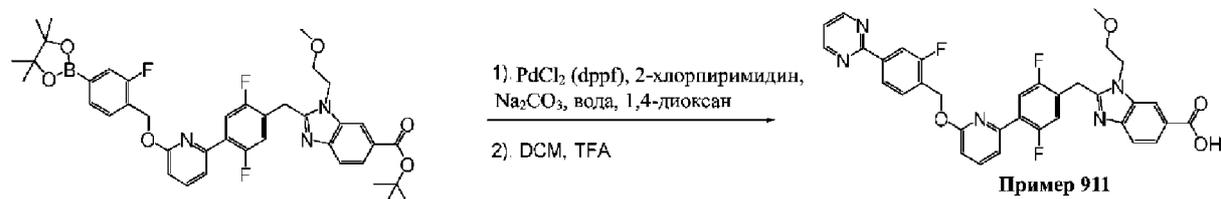
К суспензии метил 1-(2-(трет-бутоксикарбонил) (циклопропил) амино) этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (24 мг, 0,34 ммоль), полученного, как описано в способе 111 в MeCN (1,0 мл), добавляли H<sub>2</sub>O (0,20 мл) и гидроксид лития (0,2 мл, 1 М водный раствор). Реакционный сосуд закрывали и нагревали до 100 °С в течение 5 мин и охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор развели MeCN и DMF и нейтрализовали TFA. Очистка посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент: MeCN/H<sub>2</sub>O/0,1% TFA) получали 1-(2-(трет-бутоксикарбонил) (циклопропил) амино) этил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 907) в виде трифторацетатной соли. ES/MS m/z: 698,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,78 (с, 1H), 8,14 (д, J= 1,5 Гц, 1H), 7,96–7,86 (м, 2H), 7,83–7,70 (м, 4H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J= 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J= 11,4, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,53 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,56 (т, J= 5,8 Гц, 2H), 2,30 (с, 1H), 1,25 (д, J= 10,4 Гц, 9H), 0,52 (с, 2H), 0,27 (с, 2H).

15

20

**Пример 911. 2-[2,5-дифтор-4-[6-[(2-фтор-4-пиримидин-2-илфенил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 113**



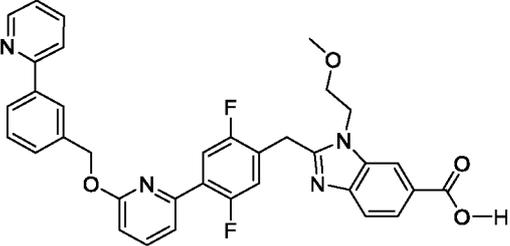
**Пример 911**

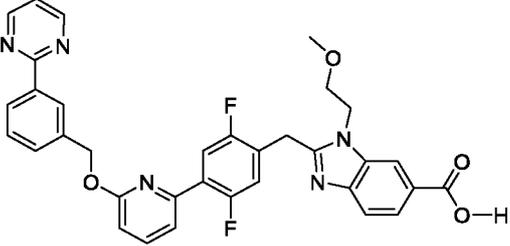
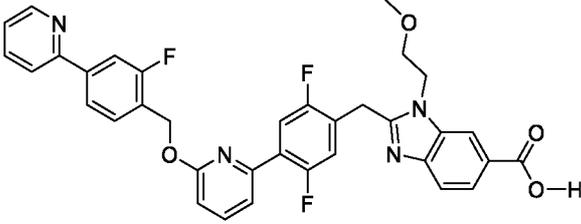
**2-[2,5-дифтор-4-[6-[(2-фтор-4-пиримидин-2-илфенил) метокси]-2-пиридил]фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**(пример 911):** Сосуд для микроволновой обработки загружали трет-бутил-2-[2,5-дифтор-4-[6-[6-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил] метокси]-2-пиридил] фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол-5-карбоксилат (I-195,20 мг, 0,03 ммл), 2-хлорпиримидин (6,3 мг, 0,06 ммл), карбонат натрия (8,7 мг, 0,08 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (2 мг, 0,003 ммоль), 1,4-диоксан (1,5 мл) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали, разводили 2 мл ацетонитрил:вода в соотношении 4:1 с 0,1% HCl, пропускали через колонку SPE с C18, элюируя еще 3 мл ацетонитрил:вода в соотношении 4:1 с 0,1% HCl. Раствор концентрировали, растворяли в 2 мл DCM и переносили во флакон и добавляли 1 мл TFA. Полученную смесь перемешивали 1 час, концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением 2-[2,5-дифтор-4-[6-[(2-фтор-4-пиримидин-2-илфенил) метокси]-2-пиридил] фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоновая кислота (пример 911). ES/MS m/z: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (д, 2H), 8,26 (дд, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,15 (дд, 1H), 7,89 (т, 1H), 7,86–7,78 (м, 2H), 7,74 (т, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,55–7,48 (м, 2H), 7,38 (дд, 1H), 6,99 (д, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,68 (т, 2H), 3,21 (с, 3H).

**Примеры 908–910. Соединения, полученные способом 113**

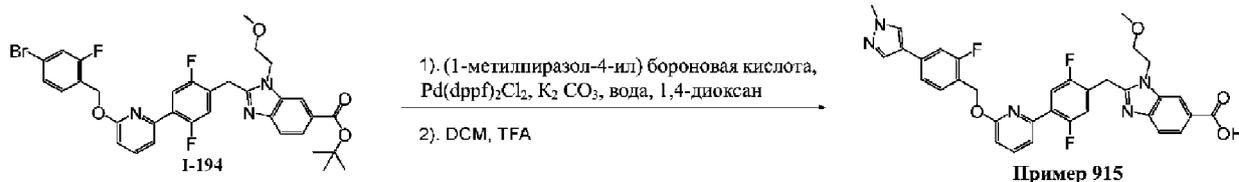
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 113, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
908	 <p>ES/MS m/z 607,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,72 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,11–8,05 (м, 2H), 8,03–7,94 (м, 2H), 7,88 – 7,74 (м, 3H), 7,67 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,58 – 7,49 (м, 2H), 7,27 (дд, 1H), 6,93 (д, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,66 – 4,56 (м, 4H), 3,76 (т, 2H), 3,27 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
909	 <p data-bbox="368 595 1374 792">ES/MS m/z 608,3; 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8,82 (д, 2H), 8,62 (д, 1H), 8,44–8,39 (м, 2H), 8,11 (дд, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,85–7,74 (м, 2H), 7,68–7,63 (м, 1H), 7,58–7,50 (м, 2H), 7,29 (к, 2H), 6,93 (д, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,67–4,58 (м, 4H), 3,76 (т, 2H), 3,26 (с, 3H).</p>
910	 <p data-bbox="363 1169 1378 1411">ES/MS m/z 625,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,71–8,67 (м, 1H), 8,24–8,21 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,97–7,95 (м, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 3H), 7,81 (дд, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,53 (дд, 1H), 7,43 – 7,35 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,68 (т, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>

**Пример 915. 2-[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]метокси]-2-пиридил]фенил метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 114**



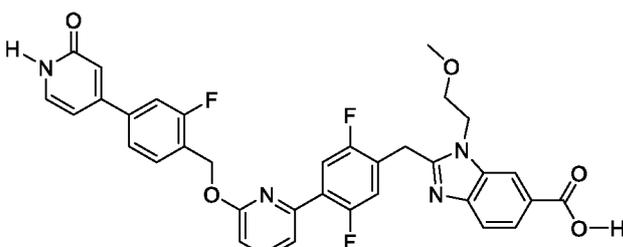
**2-[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]метокси]-2-пиридил]фенил метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

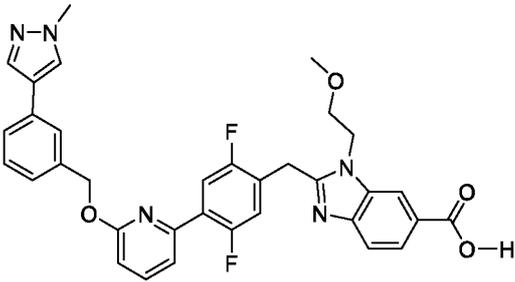
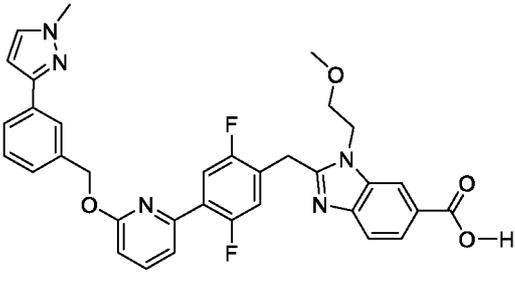
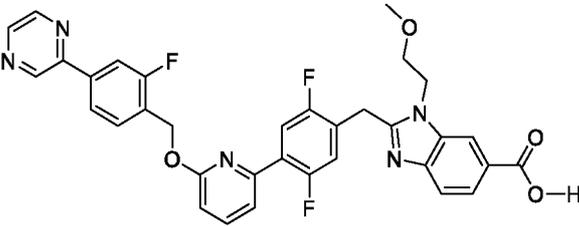
**(пример 915):** Сосуд для микроволновой обработки загрузили трет-бутил 2-[4-[6-[(4-

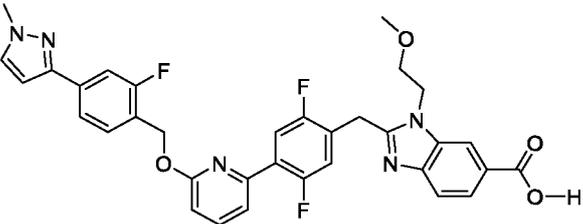
бром-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоксилат (I-194,25 мг, 0,04 ммоль), (1-метилпиразол-4-ил) бороновая кислота (9,2 мг, 0,07 ммоль), карбонат кальция (10 мг, 0,07 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (2 мг, 0,004 ммоль), 1,4-диоксан (1,5 мл) и воду (0,5 мл). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали, разводили 2 мл ацетонитрил:вода в соотношении 4:1 с 0,1% HCl, пропускали через колонку SPE с C18, элюируя еще 3 мл ацетонитрил:вода в соотношении 4:1 с 0,1% HCl. Раствор концентрировали, растворяли в 2 мл DCM и переносили во флакон и добавляли 1 мл TFA. Полученную смесь перемешивали 1 час, концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением 2-[2,5-дифтор-4-[6-[6-[2-фтор-4-(1-метилпиразол-4-ил) фенил] метокси]-2-пиридил] фенил] метил]-3-(2-метоксиэтил) бензимидазол -5-карбоновой кислоты (пример 915). ES/MS m/z: 628,2 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (d, 1H), 8,22 (c, 1H), 7,93 (c, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 3H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,63 (t, 2H), 4,49 (c, 2H), 3,86 (c, 3H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,22 (c, 3H).

15 **Примеры 912-914, 916-917. Соединения, полученные способом 114**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 114, включают следующие примеры.

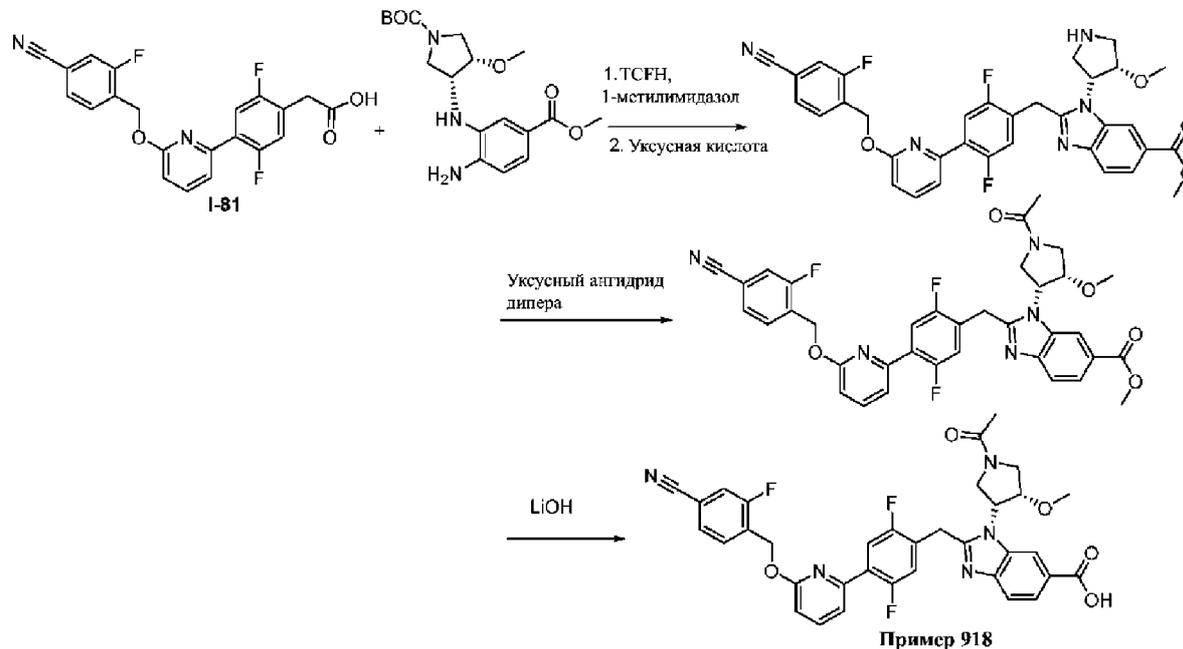
Пример	Структура/название/характеристика
912	 <p>ES/MS m/z 641,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (c, 1H), 7,96 (c, 1H), 7,92–7,86 (m, 1H), 7,86–7,78 (m, 2H), 7,70–7,55 (m, 5H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (дд, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,66 (c, 1H), 6,57 – 6,50 (m, 1H), 5,57 (c, 2H), 4,60 (c, 2H), 4,46 (c, 2H), 3,69 (т, 3H), 3,21 (c, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
913	 <p data-bbox="387 622 1369 824">ES/MS <math>m/z</math> 610,1; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,30 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,91–7,84 (м, 4H), 7,71 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,51 (тд, 2H), 7,43 (дд, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,33–7,29 (м, 1H), 6,97 (д, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,66 (т, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,70 (т, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>
914	 <p data-bbox="387 1238 1369 1440">ES/MS <math>m/z</math> 610,3; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,22 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,90–7,83 (м, 2H), 7,83–7,79 (м, 1H), 7,73 (тд, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,44–7,34 (м, 3H), 6,97 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,60 (т, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,69 (т, 2H), 3,21 (с, 3H).</p>
916	 <p data-bbox="387 1809 1369 2011">ES/MS <math>m/z</math> 628,2; <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,25 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,90–7,81 (м, 3H), 7,63 (д, 1H), 7,57–7,46 (м, 3H), 7,45 – 7,36 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,63 (т, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,75–3,66 (м, 2H), 3,22 (с, 3H).</p>

Пример	Структура/название/характеристика
917	 <p>ES/MS m/z 626,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (д, 1H), 7,90–7,85 (м, 3H), 7,76 (д, 1H), 7,67–7,63 (м, 3H), 7,62–7,56 (м, 2H), 7,52 (дд, 1H), 7,42 (дд, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,66 (т, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,70 (т, 2H), 3,22 (с, 3H).</p>

**Пример 918. 3-[(3R, 4S)-1-ацетил-4-метоксипирролидин -3-ил]-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил бензимидазол-5-карбоновая кислота**

5 **Способ 115**



**Метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[(4S)-4-метоксипирролидин-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат: Трет-бутил-(3R,4S)-3-(2-амино-5-метоксикарбонил-анилино)-4-**

10 метоксипирролидин-1-карбоксилат (398 мг, 1,09 ммоль) получали, как описано для I-198, заменяя [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин с трет-бутил-(3R,4S)-3-амино-4-

метоксипирролидин-1-карбоксилатом. Его объединяли с 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)уксусной кислотой (I-81, 299 мг, 0,75 ммоль), TCFH (225 мг, 0,802 ммоль), 1-метилимидазолом (0,333 мл, 343 мг, 4,18 ммоль) и ACN (3 мл) во флаконе. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции реакцию смесь разводили EtOAc, промывали 1 M HCl, обратно экстрагировали EtOAc, затем промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный материал растворяли в 3 мл уксусной кислоты и переносили в микроволновую пробирку. Раствор нагревали в микроволновом реакторе при 120 °C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали, разводили EtOAc, промывали бикарбонатом, затем водой, затем солевым раствором и сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали через небольшой слой кремнезема и концентрировали. Этот материал использовали без дополнительной очистки.

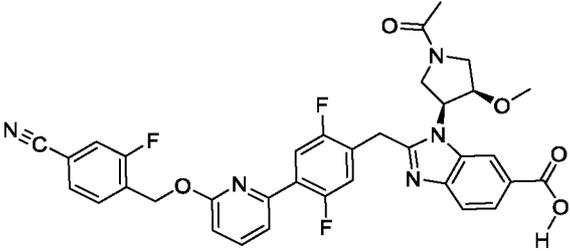
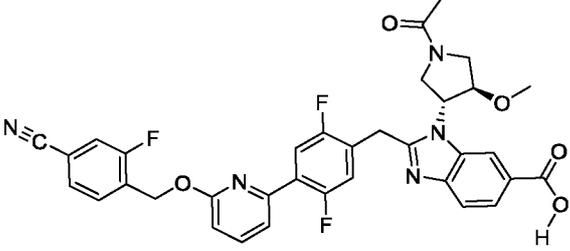
**Метил 3-[(3R, 4S)-1-ацетил-4-метоксипирролидин-3-ил]-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат** Метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-[(4S)-4-метоксипирролидин-3-ил] бензимидазол-5-карбоксилат (51 мг, 0,08 ммоль) переносили во флакон с 2 мл DCM. Затем с помощью шприца добавляли диизопропилэтиламин (0,03 мл, 0,16 ммоль) с последующим уксусным ангидридом (0,012 мл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь разводили DCM, промывали насыщенным хлоридом аммония, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

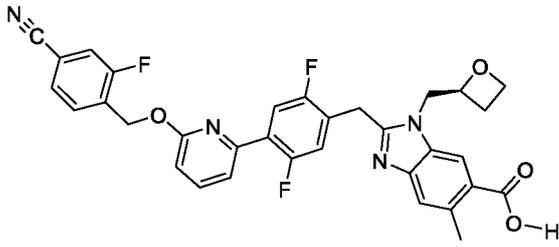
**3-[(3R, 4S)-1-ацетил-4-метоксипирролидин-3-ил]-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил] бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 918):** Метил 3-[(3R, 4S)-1-ацетил-4-метоксипирролидин-3-ил]-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил] бензимидазол-5-карбоксилат (55 мг, 0,082 ммоль) добавляли через 3 мл ACN в сцинтилляционный флакон. Добавляли аликвоту 1 мл H<sub>2</sub>O, а затем гидроксид лития (10,3 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение 8 часов при комн. темп., затем 1 час при 60 °C. Аликвоту 1 мл DMF добавляли и смесь концентрировали, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (10-63% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением 3-[(3R, 4S)-1-ацетил-4-метоксипирролидин-3-ил]-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил] бензимидазол -5-карбоновая кислота. (Пример 918) ES/MS m/z: 656,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  8,29 (дд, J = 41,5, 1,4 Гц, 1H), 7,98–7,87 (м, 2H), 7,82–7,71 (м, 4H), 7,67–7,51 (м, 2H), 7,36 (ддд, J = 11,5, 6,1, 2,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,49 (дтд, J = 17,0, 8,5, 4,8 Гц, 1H), 4,63 – 4,45 (м, 2H), 4,34 (т, J = 9,6 Гц, 0H), 4,22 (к, J = 4,6 Гц, 1H), 4,18 – 4,08 (м, 1H), 4,02 (дд, J = 10,4, 8,7 Гц, 0H), 3,96–3,84 (м, 1H), 3,12 (д, J = 12,5 Гц, 3H), 2,06 (д, J = 13,2 Гц, 3H).

**Пример 919–921. Соединения, полученные способом 115**

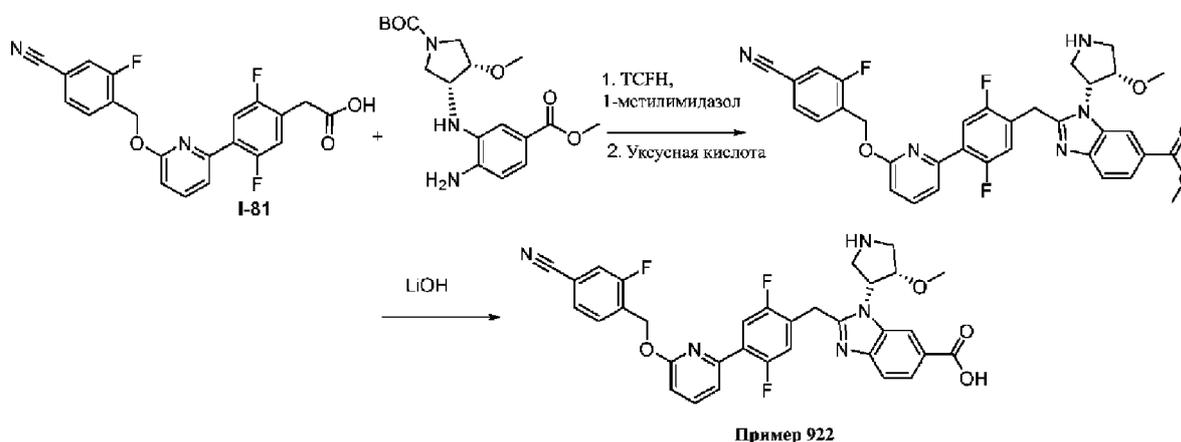
Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 115, включают в себя следующий пример.

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>919</b></p>	 <p>ES/MS m/z 656,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8,30 (дд, J = 41,0, 1,4 Гц, 1H), 8,00 – 7,85 (м, 2H), 7,84 – 7,70 (м, 4H), 7,62 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J = 11,6, 6,2, 2,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,50 (дтд, J = 16,7, 8,6, 4,8 Гц, 1H), 4,68 – 4,46 (м, 2H), 4,40 – 3,99 (м, 2H), 3,95 – 3,83 (м, 1H), 3,78 – 3,57 (м м, 2H), 3,12 (д, J = 12,4 Гц, 3H), 2,07 (д, J = 13,2 Гц, 3H). ЯМР 19F (376 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math> -115,93 (дд, J = 10,0, 6,2 Гц), -121,87 (тд, J = 11,5, 6,1 Гц), -122,02 – -122,35 (м).</p>
<p><b>920</b></p>	 <p>ES/MS m/z 656,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math> 8,12 (дд, J = 37,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98 – 7,82 (м, 3H), 7,80 – 7,65 (м, 5H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц,</p>

Пример	Структура/название/характеристика
	<p>1H), 7,39 (ддд, J = 11,5, 6,1, 3,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,34 (дкв, J = 27,0, 8,1 Гц, 1H), 4,74–4,39 (м, 3H), 4,29–3,95 (м, 2H), 3,99–3,78 (м, 1H), 3,51 (дд, J = 10,7, 6,6 Гц, 1H), 3,30 (дд, J = 12,0, 6,6 Гц, 0H), 3,17 (д, J = 5,7 Гц, 3H), 2,05 (д, J = 24,2 Гц, 3H). ЯМР 19F (376 МГц, DMSO-d6) δ -115,93 (дд, J = 10,0, 6,2 Гц), -121,96 (дтд, J = 18,4, 12,3, 6,5 Гц), -122,25 (ттд, J = 17,1, 10,3, 6,2 Гц).</p>
921	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 599,2; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,19 (с, 1H), 7,78–7,63 (м, 4H), 7,53–7,46 (м, 2H), 7,42 (дд, J = 9,2, 1,5 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,15 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,17 (кд, J = 6,9, 2,7 Гц, 1H), 4,66 (ддд, J = 11,1, 8,4, 4,6 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 4,53 – 4,34 (м, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,43 (ддт, J = 11,5, 8,9, 7,2 Гц, 1H). ЯМР 19F (376 МГц, хлороформ-d) δ -114,77 – -116,23 (м), -118,96 – -120,82 (м), -123,68 (ддд, J = 17,5, 10,7, 6,1 Гц).</p>

**Пример 922. 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил метил]-3-[(3R, 4S)-4-метоксипирролидин-3-ил] бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 116**



**Метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-**

**дифторфенил]метил]-3-[(4S)-4-метоксипирролидин-3-ил]бензимидазол-5-**

**карбоксилат: трет-бутил-(3R,4S)-3-(2-амино-5-метоксикарбонил-анилино)-4-**

метоксипирролидин-1-карбоксилат (398 мг, 1,09 ммоль) получали, как описано для I-198,

5 заменяя [(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин трет-бутил-(3R,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилатом. Его объединяли с 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)уксусной кислотой (I-81, 299 мг, 0,75 ммоль), TCFH (225 мг, 0,802 ммоль), 1-метилимидазолом (0,333 мл, 343 мг, 4,18 ммоль) и ACN (3 мл) во флаконе. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции реакцию смесь разводили EtOAc, промывали 1 M HCl, обратно экстрагировали EtOAc, затем промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный материал растворяли в 3 мл уксусной кислоты и переносили в микроволновую пробирку. Раствор нагревали в микроволновом реакторе при 120 °C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали,

15 разводили EtOAc, промывали бикарбонатом, затем водой, затем солевым раствором и сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали через небольшой слой кремнезема и концентрировали. Этот материал использовали без дополнительной очистки.

**2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]**

**метил]-3-[(3R, 4S)-4-метоксипирролидин-3-ил] бензимидазол-5-карбоновая кислота**

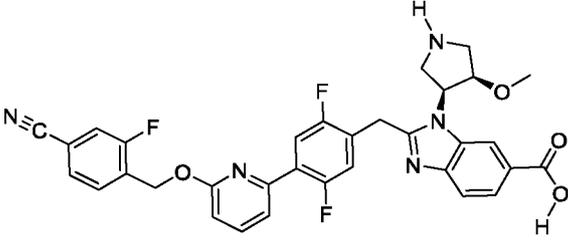
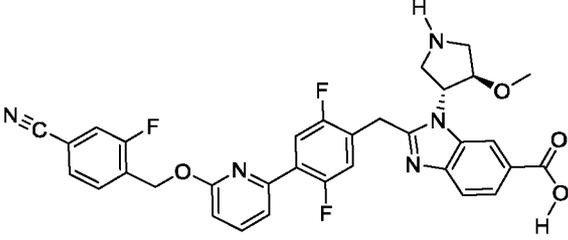
20 **(пример 922):** Метил-2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-[(4S)-4-метоксипирролидин-3-ил] бензимидазол -5-карбоксилат (51 мг, 0,081 ммоль) добавляли через 3 мл ACN в сцинтилляционный флакон. Добавляли аликвоту 1 мл H<sub>2</sub>O, а затем гидроксид лития (10,3 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение 8 часов при комн. темп., затем 1 час при 60 °C. Добавляли аликвоту 1 мл DMF и смесь концентрировали, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью

25 хроматографии с обращенной фазой (10-58% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением 2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-[(3R, 4S)-4-метоксипирролидин-3-ил] бензимидазол-5-карбоновой кислоты. (Пример 922) ES/MS m/z: 614,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,67 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,40 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97–7,88 (м, 2H), 7,84–7,72 (м, 4H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,55 (тд, J = 10,2, 4,4 Гц, 1H), 4,60–4,45 (м, 2H), 4,26 (т, J = 3,8 Гц, 1H), 4,02 (т. д, J = 10,5 Гц, 1H), 3,81 – 3,68 (м, 2H), 3,45 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H).

30

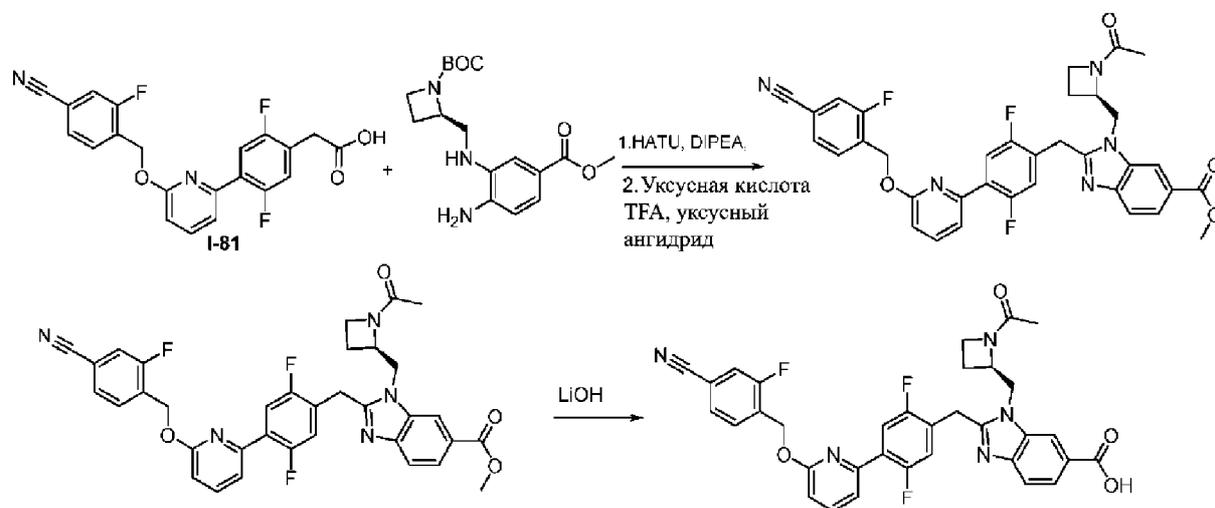
**Примеры 923–924. Соединения, полученные способом 116**

Другие соединения согласно настоящему изобретению, полученные с использованием общего пути, описанного в способе 116, включают следующие примеры.

Пример	Структура/название/характеристика
<p><b>923</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 614,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,65 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,40 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,98–7,85 (м, 2H), 7,85–7,69 (м, 5H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,54 (тд, J = 10,2, 4,3 Гц, 1H), 4,61–4,45 (м, 2H), 4,26 (т, J = 3,7 Гц, 1H), 3,45 (т. с, 1H), 3,13 (с, 3H).";</p> <p>ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -115,96 (дд, J = 10,0, 5,8 Гц), -121,78 – -122,02 (м), -122,16 (ддд, J = 17,4, 10,5, 6,1 Гц).</p>
<p><b>924</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>ES/MS m/z 614,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (с, 2H), 8,27 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,06–7,87 (м, 3H), 7,82–7,61 (м, 4H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,28 (к, J = 9,4 Гц, 1H), 4,67 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,57–4,38 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,34 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,15 (с, 3H). ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -115,97 (дд, J = 9,8, 5,8 Гц), -121,79 – -122,01 (м), -122,24 (ддд, J = 17,4, 10,4, 6,0 Гц).</p>

**Пример 925. (R)-1-(1-ацетилазетидин-2-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 117**



5                    **Метил (R)-1-(1-ацетилазетидин-2-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат** трет-бутил (R)-2-((2-амино-5-(метоксикарбонил) фенил) амино) метил) азетидин -1-карбоксилат (279 мг, 0,789 ммоль) добавляли во флакон вместе с 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил) уксусной кислотой (I-81, 200 мг, 0,526 ммоль) и

10 о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (240 мг, 0,631 ммоль) в 3 мл DMF. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением диизопропилэтиламина (0,458 мл, 2,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали и растворяли в 4 мл уксусной кислоты и перемешивали при 60 °С в течение ночи.

15 Добавляли аликвоту 0,1 мл TFA и температуру повышали до 80 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 60 °С и добавляли уксусный ангидрид (0,5 мл, 5,29 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 ч. Смесь концентрировали, разводили EtOAc, дважды промывали бикарбон, затем водой, соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии

20 (35-100% EtOAc/гексаны).

**(R)-1-(1-ацетилазетидин-2-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота.**

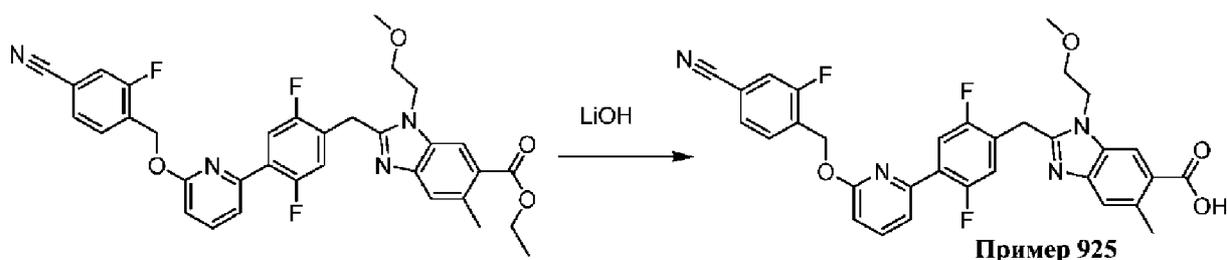
**(Пример 925)** Метил (R)-1-(1-ацетилазетидин-2-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат

25 (127 мг, 0,199 ммоль) добавляли через 3 мл ACN в сцинтилляционный флакон. Добавляли

аликвоту 1 мл H<sub>2</sub>O, а затем гидроксид лития (25,0 мг, 0,596 ммоль). Смесь перемешивали в течение 8 часов при комн. темп., затем 2 часа при 60 °С. Добавляли аликвоту 1 мл DMF и смесь концентрировали, фильтровали через шприц-фильтр и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (10-70% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением (R)-1-(1-ацетилазетидин-2-ил) метил)-2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты. (Пример 925) ES/MS m/z: 626,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,97–7,80 (м, 3H), 7,79–7,69 (м, 2H), 7,59–7,40 (м, 2H), 7,40 – 7,24 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,97 – 4,54 (м, 3H), 4,45 (дд, J = 24,9, 4,5 Гц, 2H), 4,02–3,76 (м, 2H), 2,36–2,17 (м, 1H), 1,91 (ддд, J = 11,6, 9,1, 5,6 Гц, 1H), 1,67 (с, 2H).

**Пример 926. 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Способ 118**



15 **2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 926):**  
Этил 2-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-бензо [d]имидазол-6-карбоксилат (77 мг, 0,13 ммоль), синтезированный, как описано для методики 52, с заменой метил-(S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата на этил-4-амино -5-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилбензоат добавляли во флакон с использованием 9 мл ACN. Добавляли гидроксид лития (16 мг, 0,38 ммоль) вместе с 3 мл воды и 3 мл THF. Раствор перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре с последующим 24 часов при 60 °С перед нагреванием в герметичной пробирке при 100 °С в течение 5 ч. Смесь охлаждали до кт, затем разводили EtOAc, промывали 1 М лимонной кислотой, водой, соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (10-100% ACN/H<sub>2</sub>O с 0,1% TFA) с получением-(4-(6-(4-циано-2-фторбензил) окси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты. (Пример 926) ES/MS m/z: 587,2 (M+H<sup>+</sup>); 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,40 (с, 1H), 7,87–7,78 (м, 2H), 7,73 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,65–

7,55 (м, 4Н), 7,31 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1Н), 6,99–6,94 (м, 1Н), 5,63 (с, 2Н), 4,73 (т, J = 5,0 Гц, 2Н), 4,69 (с, 2Н), 3,83–3,78 (м, 2Н), 3,31 (с, 3Н), 2,74 (д, J = 0,8 Гц, 3Н).

## **БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **АКТИВАЦИЯ GLP-1R**

5 Активация GLP-1R соединением согласно настоящему изобретению количественно определяли путем измерения увеличения цАМФ в клетках CHO, стабильно экспрессирующих GLP-1R (MultiSpan, кат. № С 1267–1а). Клетки собирали и высевали в среду для выращивания (DMEM/F-12 (кат. № Corning №10-090-CV) с добавлением 10% FBS (продукт HyClone №SH 30071-03), пенициллин/стрептомицин (Corning продукт №30-002C1) и 10 мкг/мл пурамицина (продукт Gibco №А 11138-03) на 10 1000 клетках/лунке в 384-луночном планшете (продукт Greiner №781080). Затем клетки инкубировали в течение ночи при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>. На следующий день среду удаляли и клетки промывали DPBS (кат. № Corning 21-031-СМ) перед добавлением среды для анализа (HBSS, кат. № №21-023-CV) с 20 мМ HEPES (ката. № Gibco 15630-080) и 0. 1% BSA (продукт № Rockland Immunochemicals, № продукта BSA-1000). После изменения 15 среды клетки инкубировали в течение 1 часа при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>. Исследуемое соединение GLP-1 добавляли к клеткам в 10 концентрациях для определения зависимости ответа от дозы, затем инкубировали 30 минут при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>. Было обнаружено увеличение концентрации цАМФ с помощью динамического набора Cisbio с цАМФ-G (Кат. № 20 62AM4PEC) в соответствии с протоколом производителя. Ответ наносили на график в зависимости от концентрации агониста и подбирали к сигмоидальному уравнению для определения EC<sub>50</sub>.

В следующей таблице представлены примеры данных для соединений GLP-1 согласно настоящему изобретению.

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>1</b>	25,4
<b>2</b>	2,3
<b>3</b>	10,3
<b>4</b>	1574
<b>5</b>	1,94

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>6</b>	56,1
<b>7</b>	6,34
<b>8</b>	26,4
<b>9</b>	1,75
<b>10</b>	0,57

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>11</b>	2,7
<b>12</b>	1,77
<b>13</b>	2,7
<b>14</b>	3,14
<b>15</b>	0,63
<b>16</b>	0,55
<b>17</b>	11
<b>18</b>	3,6
<b>19</b>	4,03
<b>20</b>	24,1
<b>21</b>	70,9
<b>22</b>	0,78
<b>23</b>	1104
<b>24</b>	1721
<b>25</b>	25,9
<b>26</b>	115
<b>27</b>	78
<b>28</b>	94
<b>29</b>	57
<b>30</b>	1350
<b>31</b>	32
<b>32</b>	> 1000
<b>33</b>	26,9

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>34</b>	2182
<b>35</b>	1002
<b>36</b>	107
<b>37</b>	927
<b>38</b>	6,18
<b>39</b>	8,79
<b>40</b>	456,3
<b>41</b>	1455
<b>42</b>	38,2
<b>43</b>	163
<b>44</b>	212,5
<b>45</b>	36
<b>46</b>	62,4
<b>47</b>	1442
<b>48</b>	575
<b>49</b>	> 1000
<b>50</b>	19
<b>51</b>	63
<b>52</b>	56
<b>53</b>	1008
<b>54</b>	806
<b>55</b>	3,4
<b>56</b>	72

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>57</b>	6,7
<b>58</b>	28,8
<b>59</b>	5,6
<b>60</b>	30
<b>61</b>	18
<b>62</b>	1426
<b>63</b>	164
<b>64</b>	67
<b>65</b>	1225
<b>66</b>	1027
<b>67</b>	0,44
<b>68</b>	36
<b>69</b>	12
<b>70</b>	64
<b>71</b>	1,34
<b>72</b>	23,79
<b>73</b>	6,13
<b>74</b>	0,46
<b>75</b>	0,60
<b>76</b>	22,34
<b>77</b>	0,19
<b>78</b>	10000,00
<b>79</b>	1,04

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>80</b>	2629,04
<b>81</b>	290,82
<b>82</b>	264,47
<b>83</b>	29,34
<b>84</b>	54,34
<b>85</b>	4,90
<b>86</b>	273,94
<b>87</b>	5,66
<b>88</b>	295,51
<b>89</b>	1648,10
<b>90</b>	72,39
<b>91</b>	2633,21
<b>92</b>	2,64
<b>93</b>	0,28
<b>94</b>	0,66
<b>95</b>	0,26
<b>96</b>	30,90
<b>97</b>	2779,79
<b>98</b>	913,50
<b>99</b>	10000,00
<b>100</b>	10000,00
<b>101</b>	25,86
<b>102</b>	56,52

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>103</b>	4979,86
<b>104</b>	21,41
<b>105</b>	0,45
<b>106</b>	1,50
<b>107</b>	3638,74
<b>108</b>	388,29
<b>109</b>	3,38
<b>110</b>	21,80
<b>111</b>	0,51
<b>112</b>	3,76
<b>113</b>	2151,47
<b>114</b>	932,31
<b>115</b>	80,87
<b>116</b>	2521,80
<b>117</b>	62,18
<b>118</b>	6,01
<b>119</b>	0,56
<b>120</b>	1,24
<b>121</b>	0,66
<b>122</b>	30,56
<b>123</b>	3,12
<b>124</b>	0,67
<b>125</b>	0,34

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>126</b>	3,70
<b>127</b>	0,34
<b>128</b>	0,51
<b>129</b>	0,70
<b>130</b>	0,11
<b>131</b>	0,08
<b>132</b>	0,05
<b>133</b>	0,26
<b>134</b>	0,34
<b>135</b>	1,76
<b>136</b>	24,47
<b>137</b>	32,20
<b>138</b>	84,74
<b>139</b>	26,42
<b>140</b>	197,26
<b>141</b>	80,31
<b>142</b>	161,69
<b>143</b>	2,59
<b>144</b>	20,74
<b>145</b>	1730,71
<b>146</b>	36,37
<b>147</b>	760,03
<b>148</b>	2054,49

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>149</b>	2044,32
<b>150</b>	3,35
<b>151</b>	7,93
<b>152</b>	129,88
<b>153</b>	0,11
<b>154</b>	0,51
<b>155</b>	73,16
<b>156</b>	51,47
<b>157</b>	533,77
<b>158</b>	37,10
<b>159</b>	7,78
<b>160</b>	10,18
<b>161</b>	1,00
<b>162</b>	0,17
<b>163</b>	1,41
<b>164</b>	32,88
<b>165</b>	0,01
<b>166</b>	0,06
<b>167</b>	0,11
<b>168</b>	1,06
<b>169</b>	4,31
<b>170</b>	509,20
<b>172</b>	37,98

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>173</b>	774,34
<b>174</b>	32,89
<b>175</b>	9268,79
<b>176</b>	273,18
<b>177</b>	334,93
<b>178</b>	32,55
<b>179</b>	45,62
<b>180</b>	257,13
<b>181</b>	15,49
<b>182</b>	448,93
<b>183</b>	3960,12
<b>184</b>	368,87
<b>186</b>	812,17
<b>187</b>	722,66
<b>188</b>	36,94
<b>189</b>	3053,13
<b>190</b>	251,61
<b>191</b>	10000,00
<b>192</b>	436,54
<b>193</b>	131,35
<b>194</b>	0,86
<b>195</b>	15,77
<b>196</b>	4,61

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>197</b>	7,77
<b>198</b>	8,69
<b>199</b>	20,79
<b>200</b>	17,98
<b>201</b>	4419,34
<b>202</b>	3,34
<b>203</b>	420,47
<b>204</b>	7,37
<b>205</b>	3,23
<b>206</b>	0,86
<b>207</b>	35,16
<b>208</b>	4,67
<b>209</b>	48,81
<b>210</b>	1000,00
<b>211</b>	125,55
<b>212</b>	80,08
<b>213</b>	10000,00
<b>214</b>	744,51
<b>215</b>	62,72
<b>216</b>	109,79
<b>217</b>	1,72
<b>218</b>	19,08
<b>219</b>	0,69

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>220</b>	37,78
<b>221</b>	5,28
<b>222</b>	6,79
<b>223</b>	16,37
<b>224</b>	23,60
<b>225</b>	13,07
<b>226</b>	138,81
<b>227</b>	14,31
<b>228</b>	4,87
<b>229</b>	35,43
<b>230</b>	27,45
<b>231</b>	35,45
<b>232</b>	17,79
<b>233</b>	1,35
<b>234</b>	6,95
<b>235</b>	316,95
<b>236</b>	305,96
<b>237</b>	19,22
<b>238</b>	12,05
<b>239</b>	7,49
<b>240</b>	6,82
<b>241</b>	35,10
<b>242</b>	18,38

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>243</b>	0,88
<b>244</b>	158,57
<b>245</b>	140,14
<b>246</b>	1110,27
<b>247</b>	2,20
<b>248</b>	3556,14
<b>249</b>	172,21
<b>250</b>	11,70
<b>251</b>	3,13
<b>252</b>	3,78
<b>253</b>	10000,00
<b>254</b>	68,63
<b>255</b>	3,31
<b>256</b>	30,57
<b>257</b>	1,43
<b>258</b>	10,75
<b>259</b>	66,89
<b>260</b>	112,98
<b>261</b>	184,03
<b>262</b>	28,59
<b>263</b>	91,67
<b>264</b>	26,19
<b>265</b>	2,08

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>266</b>	51,38
<b>267</b>	171,50
<b>268</b>	15,70
<b>269</b>	51,70
<b>270</b>	1,82
<b>271</b>	2,59
<b>272</b>	1,66
<b>273</b>	0,52
<b>274</b>	0,23
<b>275</b>	5,51
<b>276</b>	0,23
<b>277</b>	1,57
<b>278</b>	1644,28
<b>279</b>	3,07
<b>280</b>	0,62
<b>281</b>	2,30
<b>282</b>	10000,00
<b>283</b>	3,94
<b>284</b>	2,87
<b>285</b>	2,19
<b>286</b>	21,21
<b>287</b>	0,14
<b>288</b>	0,76

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>289</b>	3,02
<b>290</b>	62,34
<b>291</b>	1,06
<b>292</b>	49,42
<b>293</b>	3,13
<b>294</b>	0,75
<b>295</b>	2,12
<b>296</b>	0,08
<b>297</b>	1,71
<b>298</b>	4,75
<b>299</b>	0,40
<b>300</b>	0,68
<b>301</b>	0,73
<b>302</b>	1,21
<b>303</b>	1,33
<b>304</b>	0,50
<b>305</b>	1,25
<b>306</b>	1,86
<b>307</b>	7,96
<b>308</b>	1,26
<b>309</b>	2,16
<b>310</b>	16,26
<b>311</b>	95,65

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>312</b>	250,38
<b>313</b>	3,25
<b>314</b>	12,48
<b>315</b>	2,08
<b>316</b>	13,95
<b>317</b>	1,05
<b>318</b>	1,07
<b>319</b>	2,43
<b>320</b>	18,01
<b>321</b>	0,27
<b>322</b>	0,58
<b>323</b>	27,53
<b>324</b>	5,22
<b>325</b>	1,61
<b>326</b>	6,81
<b>327</b>	7,73
<b>328</b>	26,47
<b>329</b>	285,95
<b>330</b>	17,21
<b>331</b>	12,32
<b>332</b>	120,36
<b>333</b>	623,74
<b>334</b>	7,11

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>335</b>	138,83
<b>336</b>	4,90
<b>337</b>	13,67
<b>338</b>	2513,58
<b>339</b>	565,93
<b>340</b>	44,14
<b>341</b>	19,67
<b>342</b>	3355,87
<b>343</b>	1,70
<b>344</b>	1,56
<b>345</b>	175,35
<b>346</b>	94,59
<b>347</b>	92,63
<b>348</b>	48,07
<b>349</b>	3,05
<b>350</b>	0,79
<b>351</b>	0,96
<b>352</b>	1,45
<b>353</b>	1,67
<b>354</b>	146,10
<b>355</b>	0,97
<b>356</b>	48,73
<b>357</b>	56,21

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>358</b>	33,06
<b>359</b>	3,09
<b>360</b>	0,94
<b>361</b>	0,74
<b>362</b>	21,83
<b>363</b>	8,96
<b>364</b>	1,76
<b>365</b>	0,60
<b>366</b>	20,76
<b>367</b>	0,86
<b>368</b>	0,77
<b>369</b>	0,13
<b>370</b>	3,34
<b>371</b>	1,61
<b>372</b>	242,57
<b>373</b>	4767,84
<b>374</b>	1927,20
<b>375</b>	5,46
<b>376</b>	1,53
<b>377</b>	10,93
<b>378</b>	12,37
<b>379</b>	2,80
<b>380</b>	7,72

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>381</b>	7,43
<b>382</b>	8,70
<b>383</b>	123,39
<b>384</b>	1,45
<b>385</b>	1,34
<b>386</b>	156,82
<b>387</b>	504,44
<b>388</b>	0,24
<b>389</b>	26,60
<b>390</b>	26,35
<b>391</b>	1000,00
<b>392</b>	14,48
<b>393</b>	33,50
<b>394</b>	6,06
<b>395</b>	42,26
<b>396</b>	45,49
<b>397</b>	14,41
<b>398</b>	0,10
<b>399</b>	2,81
<b>400</b>	0,47
<b>401</b>	1,34
<b>402</b>	2,11
<b>403</b>	0,89

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>404</b>	1,71
<b>405</b>	1,71
<b>406</b>	0,18
<b>407</b>	4,69
<b>408</b>	1000,00
<b>409</b>	0,37
<b>410</b>	20,84
<b>411</b>	140,49
<b>412</b>	0,33
<b>413</b>	0,07
<b>414</b>	0,44
<b>415</b>	0,15
<b>416</b>	0,09
<b>417</b>	0,10
<b>418</b>	18,30
<b>419</b>	20,65
<b>420</b>	0,05
<b>421</b>	327,32
<b>422</b>	0,87
<b>423</b>	4,12
<b>424</b>	15,71
<b>425</b>	4,29
<b>426</b>	2,34

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>427</b>	0,06
<b>428</b>	0,13
<b>429</b>	0,61
<b>430</b>	0,67
<b>431</b>	0,73
<b>432</b>	2,01
<b>433</b>	0,64
<b>434</b>	2,86
<b>435</b>	8,70
<b>436</b>	0,44
<b>437</b>	69,78
<b>438</b>	64,67
<b>439</b>	10000,00
<b>440</b>	2,12
<b>441</b>	0,21
<b>442</b>	0,14
<b>443</b>	0,15
<b>444</b>	0,25
<b>445</b>	0,50
<b>446</b>	0,15
<b>447</b>	1102,53
<b>448</b>	1,23
<b>449</b>	0,17

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>450</b>	0,77
<b>451</b>	0,16
<b>452</b>	0,16
<b>453</b>	40,34
<b>454</b>	5,53
<b>455</b>	1,87
<b>456</b>	665,97
<b>457</b>	1,40
<b>458</b>	2,78
<b>459</b>	2,35
<b>460</b>	15,65
<b>461</b>	2,47
<b>462</b>	158,97
<b>463</b>	10000,00
<b>464</b>	18,53
<b>465</b>	1606,73
<b>466</b>	1,87
<b>467</b>	10000,00
<b>468</b>	26,94
<b>469</b>	1000,00
<b>470</b>	1245,80
<b>471</b>	13,71
<b>472</b>	20,86

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>473</b>	10000,00
<b>474</b>	10000,00
<b>475</b>	325,16
<b>476</b>	366,48
<b>477</b>	145,93
<b>478</b>	9,19
<b>479</b>	10000,00
<b>480</b>	6,59
<b>481</b>	2,90
<b>482</b>	1,43
<b>483</b>	3,94
<b>484</b>	1,06
<b>485</b>	103,47
<b>486</b>	1,05
<b>487</b>	100,10
<b>488</b>	1090,89
<b>489</b>	88,70
<b>490</b>	5,53
<b>491</b>	19,42
<b>492</b>	5,16
<b>493</b>	254,72
<b>494</b>	4553,48
<b>495</b>	777,41

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>496</b>	1996,15
<b>497</b>	1351,64
<b>498</b>	10000,00
<b>499</b>	8,18
<b>500</b>	474,16
<b>501</b>	102,04
<b>502</b>	2381,62
<b>503</b>	100,00
<b>504</b>	28,46
<b>505</b>	41,17
<b>506</b>	2175,42
<b>507</b>	361,05
<b>508</b>	16,46
<b>509</b>	102,12
<b>510</b>	10000,00
<b>511</b>	29,73
<b>512</b>	6557,99
<b>513</b>	55,09
<b>514</b>	60,80
<b>515</b>	875,73
<b>516</b>	2464,18
<b>517</b>	0,06
<b>518</b>	43,09

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>519</b>	39,33
<b>520</b>	0,36
<b>521</b>	0,54
<b>522</b>	136,66
<b>523</b>	0,51
<b>524</b>	66,52
<b>525</b>	0,60
<b>526</b>	70,93
<b>527</b>	1,84
<b>528</b>	0,45
<b>529</b>	1,10
<b>530</b>	0,43
<b>531</b>	12,82
<b>532</b>	58,58
<b>533</b>	47,06
<b>534</b>	49,92
<b>535</b>	0,66
<b>536</b>	0,04
<b>537</b>	6,89
<b>538</b>	4249,00
<b>539</b>	0,70
<b>540</b>	0,12
<b>541</b>	28,25

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>542</b>	8,60
<b>543</b>	1,51
<b>544</b>	0,96
<b>545</b>	6,90
<b>546</b>	0,33
<b>547</b>	3,43
<b>548</b>	9,01
<b>549</b>	45,51
<b>551</b>	608,98
<b>552</b>	18,13
<b>553</b>	19,77
<b>554</b>	48,17
<b>555</b>	57,87
<b>556</b>	10000,00
<b>557</b>	0,47
<b>558</b>	22,43
<b>559</b>	2,62
<b>560</b>	1,92
<b>561</b>	24,13
<b>562</b>	10000,00
<b>563</b>	1,00
<b>564</b>	1,96
<b>565</b>	4,91

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>566</b>	254,93
<b>567</b>	1128,23
<b>568</b>	2,27
<b>569</b>	10,36
<b>570</b>	2,14
<b>571</b>	95,33
<b>573</b>	0,89
<b>574</b>	0,63
<b>575</b>	37,23
<b>576</b>	0,86
<b>577</b>	0,40
<b>578</b>	13,80
<b>579</b>	0,35
<b>580</b>	1,94
<b>581</b>	0,40
<b>582</b>	3462,80
<b>583</b>	2,39
<b>584</b>	0,23
<b>585</b>	0,81
<b>586</b>	0,54
<b>587</b>	2,15
<b>588</b>	1,33
<b>589</b>	5,46

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>590</b>	3188,90
<b>591</b>	0,17
<b>592</b>	33,27
<b>593</b>	144,53
<b>594</b>	0,77
<b>595</b>	10000,00
<b>596</b>	816,43
<b>597</b>	13,78
<b>598</b>	0,28
<b>599</b>	0,98
<b>600</b>	0,10
<b>601</b>	31,70
<b>602</b>	1,17
<b>603</b>	4,13
<b>604</b>	0,92
<b>605</b>	1,57
<b>606</b>	177,92
<b>607</b>	108,11
<b>608</b>	0,74
<b>609</b>	0,15
<b>610</b>	258,58
<b>611</b>	0,29
<b>612</b>	0,22

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>613</b>	0,54
<b>614</b>	0,79
<b>615</b>	1418,77
<b>616</b>	26,90
<b>617</b>	0,55
<b>618</b>	1,48
<b>619</b>	3,10
<b>620</b>	7,50
<b>621</b>	17,36
<b>622</b>	2,68
<b>623</b>	4,04
<b>624</b>	1,68
<b>625</b>	0,63
<b>626</b>	23,87
<b>627</b>	2,19
<b>628</b>	13,44
<b>629</b>	1,26
<b>630</b>	39,38
<b>631</b>	74,95
<b>632</b>	0,24
<b>633</b>	0,17
<b>634</b>	0,51
<b>635</b>	0,46

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>636</b>	1,27
<b>637</b>	1,18
<b>638</b>	2,24
<b>639</b>	78,23
<b>640</b>	16,55
<b>641</b>	65,86
<b>642</b>	5,14
<b>643</b>	0,03
<b>644</b>	0,69
<b>645</b>	2,05
<b>646</b>	1,78
<b>647</b>	3,02
<b>648</b>	0,09
<b>649</b>	0,20
<b>650</b>	19,61
<b>651</b>	2785,18
<b>652</b>	8,79
<b>653</b>	16,96
<b>654</b>	24,88
<b>655</b>	1,26
<b>656</b>	1,52
<b>657</b>	5,88
<b>658</b>	0,11

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>659</b>	0,17
<b>660</b>	50,49
<b>661</b>	1,95
<b>662</b>	0,39
<b>663</b>	0,51
<b>664</b>	0,67
<b>665</b>	0,51
<b>666</b>	0,51
<b>667</b>	0,10
<b>668</b>	0,56
<b>669</b>	0,28
<b>670</b>	0,51
<b>671</b>	1,76
<b>672</b>	0,58
<b>673</b>	3,54
<b>674</b>	2,73
<b>675</b>	0,16
<b>676</b>	0,52
<b>677</b>	0,06
<b>678</b>	0,88
<b>679</b>	0,06
<b>680</b>	0,11
<b>681</b>	5,64

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>682</b>	0,59
<b>683</b>	2,41
<b>684</b>	0,29
<b>685</b>	1,05
<b>686</b>	0,55
<b>687</b>	181,07
<b>688</b>	1216,00
<b>689</b>	0,56
<b>690</b>	3,98
<b>691</b>	0,06
<b>692</b>	12,27
<b>693</b>	15,89
<b>694</b>	41,73
<b>695</b>	27,27
<b>696</b>	592,28
<b>697</b>	25,64
<b>698</b>	63,25
<b>699</b>	83,90
<b>700</b>	3,48
<b>701</b>	145,44
<b>702</b>	8,14
<b>703</b>	1,01
<b>704</b>	0,98

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>705</b>	73,17
<b>706</b>	1,31
<b>707</b>	4,81
<b>708</b>	0,64
<b>709</b>	4,77
<b>710</b>	1,45
<b>711</b>	0,08
<b>712</b>	2,55
<b>713</b>	5,76
<b>714</b>	24,94
<b>715</b>	4,01
<b>716</b>	2739,48
<b>717</b>	41,53
<b>718</b>	0,05
<b>719</b>	0,37
<b>720</b>	27,76
<b>721</b>	1,31
<b>722</b>	2,56
<b>723</b>	5,19
<b>724</b>	15,12
<b>725</b>	3,68
<b>726</b>	7,26
<b>727</b>	46,27

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>728</b>	93,56
<b>729</b>	1,03
<b>730</b>	0,98
<b>731</b>	290,00
<b>732</b>	169,13
<b>733</b>	2,47
<b>734</b>	167,86
<b>735</b>	1,70
<b>736</b>	0,80
<b>737</b>	1,89
<b>738</b>	1,87
<b>739</b>	0,74
<b>740</b>	1164,94
<b>741</b>	22,61
<b>742</b>	54,78
<b>743</b>	2,48
<b>744</b>	10,55
<b>745</b>	83,50
<b>746</b>	0,87
<b>747</b>	0,81
<b>748</b>	1319,16
<b>749</b>	0,33
<b>750</b>	1,26

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>751</b>	0,19
<b>752</b>	0,51
<b>753</b>	0,74
<b>754</b>	0,15
<b>755</b>	0,42
<b>756</b>	1,42
<b>757</b>	0,03
<b>758</b>	0,03
<b>759</b>	0,64
<b>760</b>	0,26
<b>761</b>	0,51
<b>762</b>	0,90
<b>764</b>	0,76
<b>765</b>	0,51
<b>766</b>	0,13
<b>767</b>	0,51
<b>768</b>	0,04
<b>769</b>	0,03
<b>770</b>	2,62
<b>771</b>	2,17
<b>772</b>	0,61
<b>773</b>	0,12
<b>774</b>	0,06

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>775</b>	0,10
<b>776</b>	26,85
<b>777</b>	0,73
<b>778</b>	0,13
<b>779</b>	0,17
<b>780</b>	0,12
<b>781</b>	0,03
<b>782</b>	3,31
<b>783</b>	0,11
<b>784</b>	0,55
<b>785</b>	0,05
<b>786</b>	0,22
<b>787</b>	0,08
<b>788</b>	0,17
<b>789</b>	1,18
<b>790</b>	0,44
<b>791</b>	2,75
<b>792</b>	0,04
<b>793</b>	0,17
<b>794</b>	0,97
<b>795</b>	0,65
<b>796</b>	0,03
<b>797</b>	0,27

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>798</b>	0,12
<b>799</b>	134,59
<b>800</b>	0,10
<b>801</b>	0,12
<b>802</b>	3,64
<b>803</b>	5,95
<b>804</b>	43,58
<b>805</b>	7,12
<b>806</b>	0,54
<b>807</b>	0,18
<b>808</b>	0,05
<b>809</b>	1,05
<b>810</b>	0,33
<b>811</b>	3,57
<b>812</b>	24,88
<b>813</b>	2,98
<b>814</b>	2,14
<b>815</b>	2,49
<b>816</b>	1,00
<b>817</b>	10,3
<b>818</b>	4,30
<b>819</b>	0,86
<b>820</b>	11,52

<b>Пример</b>	<b>ЕС<sub>50</sub></b>
<b>821</b>	14,76
<b>822</b>	3,49
<b>823</b>	19,75
<b>824</b>	196,70
<b>825</b>	9,09
<b>826</b>	0,28
<b>827</b>	1,97
<b>828</b>	3,50
<b>829</b>	0,18
<b>830</b>	447,85
<b>831</b>	0,24
<b>832</b>	2325,68
<b>833</b>	6,41
<b>834</b>	0,69
<b>835</b>	515,47
<b>836</b>	9,29
<b>837</b>	29,28
<b>838</b>	3,60
<b>839</b>	7,04
<b>840</b>	1,11
<b>841</b>	164,41
<b>842</b>	4,73
<b>843</b>	17,16

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>844</b>	12,99
<b>845</b>	18,01
<b>847</b>	537,23
<b>848</b>	4,08
<b>849</b>	14,18
<b>850</b>	0,23
<b>851</b>	0,25
<b>852</b>	0,24
<b>853</b>	0,15
<b>854</b>	0,55
<b>855</b>	12,56
<b>856</b>	4,55
<b>857</b>	0,35
<b>858</b>	2,27
<b>859</b>	11,59
<b>860</b>	22,64
<b>861</b>	16,49
<b>862</b>	16,24
<b>863</b>	5,51
<b>864</b>	3,71
<b>865</b>	29,79
<b>866</b>	16,09
<b>867</b>	2,41

<b>Пример</b>	<b>EC<sub>50</sub></b>
<b>868</b>	5,48
<b>869</b>	6,28
<b>870</b>	17,64
<b>871</b>	30,78
<b>872</b>	5,09
<b>873</b>	83,79
<b>874</b>	34,71
<b>875</b>	2,32
<b>876</b>	27,56
<b>877</b>	0,51
<b>878</b>	0,78
<b>879</b>	0,51
<b>880</b>	0,26
<b>881</b>	0,29
<b>882</b>	0,18
<b>883</b>	0,30
<b>884</b>	0,19
<b>885</b>	0,22
<b>886</b>	0,18
<b>887</b>	8314,15
<b>888</b>	6,01
<b>889</b>	69,51
<b>890</b>	0,49

Пример	EC <sub>50</sub>
891	0,25
892	0,78
893	35,26
894	2,68
895	79,92
896	0,03
897	4,10
898	1,50
899	2,26
900	1,26
901	160,41
902	6,19
903	107,21
904	311,25
905	30,91
906	2,09
907	9960,04
908	6,68

Пример	EC <sub>50</sub>
909	2,25
910	33,41
911	55,64
912	15,27
913	112,24
914	51,54
915	2,26
916	2,18
917	56,70
918	24,94
919	839,90
920	58,45
921	0,33
922	2,65
923	2,83
924	2,17
925	3,63
926	11,80

25

### **МИКРОСОМАЛЬНАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ**

Метаболическая стабильность соединений оценивали с использованием анализов микросомы человека или крысы (Corning). В этих анализах 10 нл каждого анализа в концентрации 1 мМ в 100% ДМСО распределяли в лунку полипропиленовой

пластины с использованием диспенсера акустической жидкости Echo 550 (Labcyte®).

Каждая пластина содержала 384 лунок с одним аналитом в каждой лунке.

5 Раствор человека (Corning® Gentest™ Human Mixed Pooled microsomes или крысы (Corning® Gentest™ Rat [Sprague-Dawley] Объединенные микросомы печени) при 2 мг/мл в 100 мМ  $K_2 HPO_4 / K_2 PO_4$  при pH 7. 4 объединяли с аламетицином из *Трихродерма* (Sigma-Aldrich) 0. 0225 мг/мл. Смесь инкубировали на льду в течение 15 минут. 5 мкл этой смеси добавляли в отдельные лунки после 15-минутной инкубации при комнатной температуре и дополняли 5 мкл раствора NADPH Regeneration из кофакторов (NCoring® Gentest™ UGT реакционная смесь), содержащая 100 мМ  $K_2 HPO_4 / K_2 PO_4$  при pH 7. 4, 2). 6 мМ NADP, 6. 6 мМ глюкозо - 6-фосфата, 6.6 мМ  $MgCl_2$ , 0.8 Ед/мл глюкозо - 6-фосфатдегидрогеназа, 0. 1 мМ цитрата натрия и 6. 8 мМ уридина дифосфата-глюкуроновой кислоты. Конечная концентрация каждого соединения аналита в начале реакции составляла 1 мкМ. Реакции инкубировали при 37 °С, и образцы собирали в моменты времени 0,5, 15,30,40,50,60 и 70 минут для дальнейшего анализа. Данные фоновых данных собирали с использованием реакций без аналита.

20 После сбора временных точек образца образцы гасили 30 мкл раствора 72% ацетонитрила, 8% метанола, 0. 1% муравьиной кислоты, 19. 9% воды и внутреннего стандарта (IS). Реакционные пластины центрифугировали при скорости вращения 4000 rcf в течение 30 минут при 4 °С после разбавления 10 мкл гасящей реакции в 40 мкл деионизированной воды с получением планшетов для анализа.

25 Планшеты для анализа анализировали с использованием твердофазного экстракции, соединенного с квадрупольным масс-спектрометром, с использованием системы Agilent QToF 6530 RapidFire 360 с картриджами твердого состояния C4 типа А. Анализ проводили либо в положительных, либо в отрицательных режимах ионизации. Подвижные фазы содержали 0. 1% муравьиной кислоты в воде для загрузки аналитов на твердофазные экстракционные картриджи и 0. 1% муравьиной кислоты в ацетонитриле для элюирования в масс-спектрометре в режиме положительной ионизации или 0. 1% уксусной кислоты в воде для загрузки и 0. 1% уксусной кислоты в ацетонитриле для экстракции в режиме отрицательной ионизации. Соотношения пиков для объединенных количеств для отдельных соединений в IS наносили на график как полулогарифмическую диаграмму log в зависимости от времени. Начальная линейная часть деканта была установлена на линейное уравнение регрессии для получения полувремени декации аналита.

Фармакологические параметры для метаболизма соединения анализата рассчитывали с использованием следующих уравнений:

Параметр	Уравнение
Полужина	$T_{\frac{1}{2}} = \frac{\log_{10} 2}{-1 * \text{срез}}$
Прозрачный зазор ( <i>in vitro</i> )	$Cl_{int, in vitro} = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}} * \text{Conc}};$
Интактный зазор	$Cl_{int} = \frac{Cl_{int, in vitro} * \text{масса печени} * \text{Выход}}{\text{Масса}} \text{ тела}$
Предсказанный осадок на гепатите	$Cl = \frac{Cl_{int} * Q_H}{Cl_{int} Q_H}$
Гептическая экстракция	$E = \frac{Cl}{Q_H} * 100\%$

Where:

5 **Расчет *in vitro* внутренний зазор**

$$CL_{int, in vitro} = \frac{\ln 2}{\text{Концентрация полуLife*}}$$

где концентрация относится к концентрации белка (мг/мл) в реакции.

Система	Концентрация
«Смешанный кофактор» гепатические микросомы (Удпга Надфн)	1.0 мг белка/мл

**Расчет *in vivo* внутренний зазор**

10 В этом масштабе *in vitro* зазор до значения, который будет предсказан для всей массы ткани печени (но без ограничений по потоку крови). Значение зависит от

размера печени (зависит от вида) и выхода микросомального белка в зависимости от ситуации (предполагается, что оно является независимым).

$$CL_{int} = \frac{CL_{int, in vitro} * \text{Масса Печат} * \text{Выход}}{\text{Масса тела}}$$

5

Матрица	Выход
Микросомальная фракция	45 мг/г печени

Вид	Масса тела	Масса печени
	Кг/кг	г
Нужа	70	1800

### Расчет прогнозируемого клиренса

10 Гепатический клиренс будет зависеть от межсоотношений внутреннего зазора и потока крови печени и предсказано из *in vitro* данные с использованием различных подходов.

$$CL = \frac{CL_{int} * Q_H}{CL_{int} + Q_H}$$

15

Вид	Поток крови гепатита
	Л/ч/кг
Человек	1.3

### Расчет экстракции печени

Экстракцию печени регистрируют как прогнозируемый клиренс, выраженный в виде доли потока крови печени.

$$E = CL/QH * 100\%$$

Предсказанный осадок на гепатите представлен в таблице ниже.

<b>Пример</b>	<b>Предсказанный осадок на гепатите (Pred. Cl) (L/h/кг)</b>
<b>1</b>	0,2
<b>2</b>	0,14
<b>3</b>	0,23
<b>4</b>	0,82
<b>5</b>	0,21
<b>6</b>	0,21
<b>7</b>	0,31
<b>8</b>	0,26
<b>9</b>	< 0,11
<b>10</b>	0,17
<b>13</b>	0,25
<b>14</b>	0,3
<b>15</b>	0,2
<b>16</b>	0,33
<b>17</b>	0,16
<b>18</b>	0,15
<b>19</b>	0,38
<b>20</b>	0,14
<b>21</b>	< 0,11
<b>22</b>	0,18

<b>23</b>	0,83
<b>24</b>	0,13
<b>25</b>	0,44
<b>26</b>	0,28
<b>27</b>	0,15
<b>28</b>	0,19
<b>29</b>	0,31
<b>30</b>	0,28
<b>31</b>	0,28
<b>32</b>	0,47
<b>33</b>	0,3
<b>34</b>	0,59
<b>35</b>	0,31
<b>36</b>	0,24
<b>37</b>	0,52
<b>38</b>	0,32
<b>39</b>	< 0,11
<b>40</b>	< 0,11
<b>41</b>	0,36
<b>42</b>	0,23
<b>43</b>	0,35
<b>44</b>	0,18
<b>45</b>	0,23

<b>46</b>	0,3
<b>47</b>	0,28
<b>48</b>	0,22
<b>49</b>	0,78
<b>50</b>	< 0,11
<b>51</b>	< 0,11
<b>52</b>	< 0,11
<b>53</b>	0,54
<b>54</b>	0,23
<b>55</b>	0,26
<b>56</b>	< 0,11
<b>57</b>	< 0,11
<b>59</b>	< 0,11
<b>60</b>	< 0,11
<b>61</b>	< 0,11
<b>62</b>	0,4
<b>63</b>	< 0,11
<b>64</b>	0,21
<b>65</b>	0,43
<b>66</b>	0,74
<b>67</b>	0,31
<b>68</b>	< 0,11
<b>69</b>	< 0,11
<b>70</b>	0,13
<b>71</b>	< 0,11
<b>72</b>	0,74

<b>73</b>	0,27
<b>74</b>	0,79
<b>75</b>	0,83
<b>76</b>	0,805
<b>77</b>	0,55
<b>78</b>	0,42
<b>79</b>	0,53
<b>80</b>	0,31
<b>81</b>	0,64
<b>82</b>	0,22
<b>83</b>	< 0,11
<b>84</b>	0,38
<b>85</b>	0,22
<b>86</b>	< 0,11
<b>87</b>	< 0,11
<b>88</b>	0,51
<b>89</b>	0,53
<b>90</b>	0,6
<b>91</b>	0,3
<b>92</b>	0,19
<b>93</b>	0,87
<b>94</b>	< 0,11
<b>95</b>	0,4
<b>96</b>	1,07
<b>97</b>	0,21
<b>98</b>	0,44

<b>99</b>	0,14
<b>100</b>	< 0,11
<b>101</b>	0,4
<b>102</b>	0,31
<b>103</b>	0,31
<b>104</b>	0,76
<b>105</b>	0,38
<b>106</b>	< 0,11
<b>107</b>	0,83
<b>108</b>	0,26
<b>109</b>	0,74
<b>110</b>	0,42
<b>111</b>	0,195
<b>112</b>	0,55
<b>113</b>	0,59
<b>114</b>	0,355
<b>115</b>	0,5
<b>116</b>	0,44
<b>117</b>	< 0,11
<b>118</b>	0,7
<b>119</b>	< 0,11
<b>120</b>	< 0,11
<b>121</b>	0,16
<b>122</b>	< 0,11
<b>123</b>	0,31
<b>124</b>	0,19

<b>125</b>	0,155
<b>126</b>	0,28
<b>127</b>	0,4
<b>128</b>	< 0,11
<b>129</b>	0,19
<b>130</b>	0,33
<b>131</b>	0,24
<b>132</b>	0,215
<b>133</b>	0,335
<b>134</b>	< 0,11
<b>135</b>	< 0,11
<b>136</b>	0,54
<b>137</b>	0,29
<b>138</b>	0,45
<b>139</b>	0,43
<b>140</b>	0,56
<b>141</b>	0,33
<b>142</b>	0,53
<b>143</b>	0,32
<b>145</b>	0,5
<b>146</b>	0,44
<b>147</b>	0,7
<b>148</b>	0,69
<b>152</b>	0,7
<b>153</b>	0,31
<b>154</b>	0,29

<b>155</b>	0,33
<b>156</b>	0,33
<b>157</b>	0,46
<b>158</b>	0,23
<b>159</b>	0,36
<b>160</b>	0,3
<b>161</b>	0,23
<b>162</b>	< 0,11
<b>163</b>	0,3
<b>164</b>	0,4
<b>165</b>	0,24
<b>166</b>	0,29
<b>167</b>	0,36
<b>168</b>	< 0,11
<b>169</b>	0,32
<b>170</b>	0,38
<b>172</b>	0,57
<b>173</b>	0,3
<b>174</b>	0,34
<b>175</b>	0,94
<b>176</b>	< 0,11
<b>177</b>	0,42
<b>178</b>	0,59
<b>179</b>	0,21
<b>180</b>	0,38
<b>181</b>	0,17

<b>182</b>	0,46
<b>184</b>	< 0,11
<b>185</b>	0,72
<b>186</b>	0,69
<b>187</b>	0,89
<b>188</b>	1,05
<b>189</b>	0,51
<b>190</b>	0,41
<b>191</b>	0,47
<b>192</b>	0,78
<b>193</b>	0,41
<b>194</b>	0,28
<b>195</b>	0,57
<b>196</b>	0,35
<b>197</b>	0,36
<b>198</b>	0,31
<b>199</b>	< 0,11
<b>200</b>	0,17
<b>201</b>	0,18
<b>202</b>	0,315
<b>203</b>	0,29
<b>204</b>	0,32
<b>205</b>	0,3
<b>206</b>	0,21
<b>207</b>	0,36
<b>208</b>	0,23

<b>209</b>	0,51
<b>210</b>	0,265
<b>211</b>	0,49
<b>212</b>	< 0,11
<b>213</b>	0,55
<b>214</b>	0,98
<b>216</b>	< 0,11
<b>217</b>	0,165
<b>218</b>	0,47
<b>219</b>	0,17
<b>220</b>	0,39
<b>221</b>	0,21
<b>222</b>	0,3
<b>223</b>	0,21
<b>224</b>	0,45
<b>225</b>	0,21
<b>226</b>	0,22
<b>228</b>	0,29
<b>229</b>	0,52
<b>230</b>	0,7
<b>231</b>	0,49
<b>232</b>	1,12
<b>233</b>	0,62
<b>234</b>	< 0,11
<b>235</b>	0,505
<b>236</b>	< 0,11

<b>237</b>	0,67
<b>238</b>	0,52
<b>239</b>	< 0,11
<b>240</b>	0,82
<b>241</b>	0,59
<b>242</b>	< 0,11
<b>243</b>	0,61
<b>244</b>	0,34
<b>245</b>	0,27
<b>246</b>	0,28
<b>247</b>	0,41
<b>248</b>	1,07
<b>249</b>	0,93
<b>250</b>	< 0,11
<b>251</b>	< 0,11
<b>252</b>	< 0,11
<b>253</b>	0,84
<b>254</b>	< 0,11
<b>255</b>	0,49
<b>256</b>	0,32
<b>257</b>	0,35
<b>258</b>	0,43
<b>259</b>	0,2
<b>260</b>	0,65
<b>261</b>	0,48
<b>262</b>	< 0,11

<b>263</b>	0,42
<b>264</b>	0,24
<b>265</b>	0,34
<b>266</b>	0,37
<b>267</b>	0,275
<b>268</b>	0,22
<b>269</b>	0,35
<b>270</b>	0,27
<b>271</b>	< 0,11
<b>272</b>	0,58
<b>273</b>	0,42
<b>274</b>	0,48
<b>275</b>	0,73
<b>276</b>	0,385
<b>277</b>	0,43
<b>278</b>	0,18
<b>279</b>	0,5
<b>280</b>	0,24
<b>281</b>	0,4
<b>282</b>	0,49
<b>283</b>	0,52
<b>284</b>	< 0,11
<b>285</b>	< 0,11
<b>286</b>	0,157
<b>287</b>	0,63
<b>288</b>	0,305

<b>289</b>	0,115
<b>290</b>	0,505
<b>291</b>	< 0,11
<b>292</b>	0,57
<b>293</b>	< 0,11
<b>294</b>	0,5
<b>295</b>	0,5
<b>296</b>	0,32
<b>297</b>	0,15
<b>298</b>	< 0,11
<b>299</b>	0,31
<b>300</b>	< 0,11
<b>301</b>	0,303
<b>302</b>	0,16
<b>303</b>	0,24
<b>304</b>	0,32
<b>305</b>	0,28
<b>306</b>	0,36
<b>307</b>	0,32
<b>308</b>	0,35
<b>309</b>	0,31
<b>310</b>	0,38
<b>311</b>	0,42
<b>312</b>	0,28
<b>313</b>	0,43
<b>314</b>	0,3

<b>315</b>	0,34
<b>316</b>	0,28
<b>317</b>	0,16
<b>318</b>	< 0,11
<b>319</b>	< 0,11
<b>320</b>	0,25
<b>321</b>	0,38
<b>322</b>	0,74
<b>323</b>	0,26
<b>324</b>	0,17
<b>325</b>	0,34
<b>326</b>	0,74
<b>327</b>	0,18
<b>328</b>	0,66
<b>329</b>	0,47
<b>330</b>	0,19
<b>331</b>	0,24
<b>332</b>	< 0,11
<b>333</b>	< 0,11
<b>334</b>	0,2
<b>335</b>	0,29
<b>336</b>	0,42
<b>337</b>	0,29
<b>338</b>	0,78
<b>339</b>	< 0,11
<b>340</b>	< 0,11

<b>341</b>	0,34
<b>342</b>	0,24
<b>343</b>	0,38
<b>344</b>	< 0,11
<b>345</b>	0,23
<b>346</b>	0,47
<b>347</b>	0,33
<b>348</b>	0,57
<b>349</b>	< 0,11
<b>350</b>	0,38
<b>351</b>	0,12
<b>352</b>	< 0,11
<b>353</b>	< 0,11
<b>354</b>	0,45
<b>355</b>	0,2
<b>356</b>	0,43
<b>357</b>	< 0,11
<b>358</b>	0,39
<b>359</b>	< 0,11
<b>360</b>	< 0,11
<b>361</b>	0,17
<b>362</b>	0,97
<b>363</b>	0,465
<b>364</b>	0,23
<b>365</b>	0,28
<b>366</b>	0,33

<b>367</b>	0,65
<b>368</b>	< 0,11
<b>369</b>	0,26
<b>370</b>	0,4
<b>371</b>	0,18
<b>372</b>	0,47
<b>373</b>	1,17
<b>374</b>	0,39
<b>375</b>	0,255
<b>376</b>	0,23
<b>377</b>	0,19
<b>378</b>	0,33
<b>379</b>	0,21
<b>380</b>	< 0,11
<b>381</b>	< 0,11
<b>382</b>	< 0,11
<b>383</b>	0,52
<b>384</b>	< 0,11
<b>385</b>	0,32
<b>386</b>	0,12
<b>387</b>	0,5
<b>388</b>	0,31
<b>389</b>	< 0,11
<b>390</b>	0,45
<b>391</b>	0,325
<b>392</b>	0,19

<b>393</b>	0,3
<b>394</b>	0,25
<b>395</b>	< 0,11
<b>396</b>	0,52
<b>397</b>	0,17
<b>398</b>	0,61
<b>399</b>	0,2
<b>400</b>	< 0,11
<b>401</b>	0,415
<b>402</b>	0,7
<b>403</b>	0,297
<b>404</b>	< 0,11
<b>405</b>	0,33
<b>406</b>	0,23
<b>407</b>	0,225
<b>408</b>	0,605
<b>409</b>	< 0,11
<b>410</b>	0,89
<b>411</b>	0,56
<b>412</b>	< 0,11
<b>413</b>	< 0,11
<b>414</b>	0,7
<b>415</b>	0,26
<b>416</b>	0,25
<b>417</b>	0,76
<b>418</b>	0,29

<b>419</b>	0,44
<b>420</b>	0,21
<b>421</b>	< 0,11
<b>422</b>	0,16
<b>423</b>	< 0,11
<b>424</b>	0,14
<b>425</b>	0,4
<b>426</b>	0,276
<b>427</b>	< 0,11
<b>428</b>	0,535
<b>429</b>	0,23
<b>430</b>	< 0,11
<b>431</b>	0,23
<b>432</b>	< 0,11
<b>433</b>	< 0,11
<b>434</b>	0,19
<b>435</b>	0,37
<b>436</b>	< 0,11
<b>437</b>	0,16
<b>438</b>	1,12
<b>439</b>	0,36
<b>440</b>	0,3
<b>441</b>	0,18
<b>442</b>	0,22
<b>443</b>	0,66
<b>444</b>	0,248

<b>445</b>	0,58
<b>447</b>	0,3
<b>448</b>	< 0,11
<b>449</b>	0,26
<b>450</b>	< 0,11
<b>451</b>	0,29
<b>452</b>	0,43
<b>453</b>	0,23
<b>454</b>	0,28
<b>455</b>	< 0,11
<b>456</b>	< 0,11
<b>457</b>	0,47
<b>458</b>	< 0,11
<b>459</b>	< 0,11
<b>460</b>	0,75
<b>461</b>	0,43
<b>462</b>	< 0,11
<b>463</b>	0,14
<b>464</b>	0,24
<b>465</b>	< 0,11
<b>466</b>	0,23
<b>468</b>	0,13
<b>470</b>	< 0,11
<b>471</b>	0,24
<b>472</b>	< 0,11
<b>475</b>	0,12

<b>476</b>	0,13
<b>477</b>	0,3
<b>478</b>	0,19
<b>479</b>	0,56
<b>480</b>	< 0,11
<b>481</b>	< 0,11
<b>482</b>	0,29
<b>483</b>	0,15
<b>484</b>	0,207
<b>485</b>	0,22
<b>486</b>	0,3
<b>487</b>	0,32
<b>488</b>	0,6
<b>489</b>	< 0,11
<b>490</b>	0,22
<b>491</b>	0,76
<b>492</b>	< 0,11
<b>493</b>	1,15
<b>494</b>	0,79
<b>495</b>	0,35
<b>496</b>	1,09
<b>497</b>	0,32
<b>498</b>	< 0,11
<b>499</b>	0,21
<b>500</b>	0,58
<b>501</b>	0,69

<b>502</b>	0,16
<b>503</b>	< 0,11
<b>504</b>	0,21
<b>505</b>	< 0,11
<b>506</b>	0,75
<b>507</b>	1,15
<b>508</b>	0,15
<b>509</b>	0,7
<b>510</b>	0,87
<b>511</b>	1,12
<b>512</b>	0,46
<b>513</b>	0,31
<b>514</b>	0,91
<b>515</b>	0,45
<b>516</b>	< 0,11
<b>517</b>	< 0,11
<b>518</b>	0,32
<b>519</b>	0,21
<b>520</b>	0,375
<b>521</b>	0,405
<b>522</b>	< 0,11
<b>523</b>	0,3
<b>524</b>	0,43
<b>525</b>	0,12
<b>526</b>	0,45
<b>527</b>	0,22

<b>528</b>	0,45
<b>529</b>	0,27
<b>530</b>	0,63
<b>531</b>	0,135
<b>532</b>	< 0,11
<b>533</b>	0,6
<b>534</b>	0,91
<b>535</b>	0,25
<b>536</b>	0,145
<b>537</b>	0,2
<b>539</b>	0,38
<b>540</b>	0,20
<b>541</b>	0,22
<b>542</b>	1,2
<b>543</b>	0,28
<b>544</b>	0,19
<b>545</b>	0,40
<b>546</b>	0,53
<b>547</b>	0,44
<b>548</b>	0,45
<b>549</b>	0,72
<b>552</b>	< 0,11
<b>553</b>	0,25
<b>554</b>	0,25
<b>555</b>	0,11
<b>556</b>	1,17

<b>557</b>	0,13
<b>558</b>	0,24
<b>559</b>	0,41
<b>560</b>	0,35
<b>561</b>	0,57
<b>563</b>	0,22
<b>564</b>	0,205
<b>565</b>	0,36
<b>567</b>	0,46
<b>568</b>	0,29
<b>569</b>	1,02
<b>570</b>	0,11
<b>571</b>	0,53
<b>573</b>	0,39
<b>574</b>	0,115
<b>575</b>	0,52
<b>576</b>	0,48
<b>577</b>	0,45
<b>578</b>	0,28
<b>579</b>	0,96
<b>580</b>	0,35
<b>581</b>	0,38
<b>582</b>	0,91
<b>583</b>	0,62
<b>585</b>	0,14
<b>586</b>	0,46

<b>587</b>	0,41
<b>588</b>	0,39
<b>589</b>	0,49
<b>591</b>	0,42
<b>592</b>	0,7
<b>593</b>	0,5
<b>594</b>	0,26
<b>595</b>	0,37
<b>596</b>	1,17
<b>597</b>	0,59
<b>598</b>	1,15
<b>599</b>	0,74
<b>600</b>	0,4
<b>601</b>	0,23
<b>602</b>	0,17
<b>603</b>	0,17
<b>604</b>	0,27
<b>605</b>	0,3
<b>606</b>	0,11
<b>607</b>	0,18
<b>608</b>	0,11
<b>609</b>	0,11
<b>610</b>	0,21
<b>611</b>	0,29
<b>612</b>	0,23
<b>613</b>	0,39

<b>614</b>	0,11
<b>615</b>	0,14
<b>616</b>	0,50
<b>617</b>	0,22
<b>619</b>	0,40
<b>620</b>	0,40
<b>621</b>	0,64
<b>622</b>	0,38
<b>623</b>	0,64
<b>624</b>	0,30
<b>625</b>	0,16
<b>626</b>	0,47
<b>627</b>	0,47
<b>628</b>	0,19
<b>629</b>	0,11
<b>630</b>	0,16
<b>631</b>	0,18
<b>632</b>	0,11
<b>633</b>	0,29
<b>634</b>	0,33
<b>635</b>	0,11
<b>636</b>	0,39
<b>638</b>	0,11
<b>639</b>	0,30
<b>640</b>	0,51
<b>641</b>	0,17

<b>642</b>	0,16
<b>643</b>	0,30
<b>644</b>	0,48
<b>645</b>	0,55
<b>646</b>	0,35
<b>647</b>	0,21
<b>648</b>	0,14
<b>649</b>	0,35
<b>650</b>	0,66
<b>651</b>	0,20
<b>652</b>	0,48
<b>653</b>	0,16
<b>654</b>	0,21
<b>655</b>	0,32
<b>656</b>	0,28
<b>657</b>	0,24
<b>658</b>	0,18
<b>659</b>	0,21
<b>660</b>	0,25
<b>661</b>	0,24
<b>662</b>	0,22
<b>663</b>	0,11
<b>664</b>	0,28
<b>665</b>	0,11
<b>666</b>	0,20
<b>667</b>	0,36

<b>668</b>	0,22
<b>669</b>	0,11
<b>670</b>	0,19
<b>671</b>	0,11
<b>672</b>	0,11
<b>673</b>	0,27
<b>674</b>	0,36
<b>675</b>	0,17
<b>676</b>	0,14
<b>677</b>	0,11
<b>678</b>	0,25
<b>679</b>	0,30
<b>680</b>	0,33
<b>681</b>	0,20
<b>682</b>	0,15
<b>683</b>	0,39
<b>684</b>	0,18
<b>685</b>	0,14
<b>686</b>	0,24
<b>687</b>	0,52
<b>688</b>	0,62
<b>689</b>	0,31
<b>690</b>	0,36
<b>691</b>	0,25
<b>692</b>	0,11
<b>693</b>	0,58

<b>694</b>	0,11
<b>695</b>	0,11
<b>696</b>	0,65
<b>697</b>	0,11
<b>698</b>	0,38
<b>699</b>	0,28
<b>700</b>	0,31
<b>701</b>	0,23
<b>702</b>	0,16
<b>703</b>	0,34
<b>704</b>	0,11
<b>705</b>	0,80
<b>706</b>	0,73
<b>707</b>	0,24
<b>708</b>	0,45
<b>709</b>	0,53
<b>710</b>	0,66
<b>711</b>	0,38
<b>712</b>	0,41
<b>713</b>	0,15
<b>714</b>	0,11
<b>715</b>	0,12
<b>716</b>	0,13
<b>717</b>	0,45
<b>718</b>	0,11
<b>719</b>	0,11

<b>720</b>	0,32
<b>721</b>	0,47
<b>722</b>	0,11
<b>723</b>	0,21
<b>724</b>	0,40
<b>725</b>	0,57
<b>726</b>	0,33
<b>727</b>	0,33
<b>728</b>	0,50
<b>729</b>	0,11
<b>730</b>	0,11
<b>731</b>	0,62
<b>732</b>	0,49
<b>733</b>	0,23
<b>734</b>	0,48
<b>735</b>	0,43
<b>736</b>	0,14
<b>737</b>	0,11
<b>738</b>	0,56
<b>739</b>	0,11
<b>740</b>	0,13
<b>742</b>	0,11
<b>743</b>	0,40
<b>744</b>	0,11
<b>745</b>	0,11
<b>746</b>	0,30

<b>747</b>	0,44
<b>748</b>	0,11
<b>749</b>	0,26
<b>750</b>	0,25
<b>751</b>	0,43
<b>752</b>	0,11
<b>753</b>	0,62
<b>754</b>	0,36
<b>755</b>	0,59
<b>756</b>	0,46
<b>757</b>	0,26
<b>758</b>	0,27
<b>759</b>	0,11
<b>760</b>	0,39
<b>761</b>	0,11
<b>762</b>	0,11
<b>763</b>	0,11
<b>764</b>	0,19
<b>765</b>	0,11
<b>766</b>	0,18
<b>767</b>	0,11
<b>768</b>	0,165
<b>769</b>	0,22
<b>770</b>	0,11
<b>771</b>	0,11
<b>772</b>	0,11

<b>773</b>	0,11
<b>774</b>	0,125
<b>775</b>	0,19
<b>776</b>	0,19
<b>777</b>	0,27
<b>778</b>	0,22
<b>779</b>	0,11
<b>780</b>	0,11
<b>781</b>	0,19
<b>782</b>	0,67
<b>783</b>	0,11
<b>784</b>	0,11
<b>785</b>	0,11
<b>786</b>	0,11
<b>788</b>	0,33
<b>789</b>	0,34
<b>790</b>	0,18
<b>791</b>	0,29
<b>792</b>	0,37
<b>793</b>	0,34
<b>794</b>	0,37
<b>795</b>	0,11
<b>796</b>	0,11
<b>797</b>	0,43
<b>798</b>	0,32
<b>799</b>	0,16

<b>800</b>	0,11
<b>801</b>	0,19
<b>802</b>	0,14
<b>803</b>	0,80
<b>804</b>	0,69
<b>805</b>	0,72
<b>806</b>	0,43
<b>807</b>	0,20
<b>808</b>	0,21
<b>809</b>	0,17
<b>810</b>	0,41
<b>811</b>	0,60
<b>812</b>	0,11
<b>813</b>	0,11
<b>814</b>	0,37
<b>815</b>	0,11
<b>816</b>	0,57
<b>817</b>	0,54
<b>818</b>	0,36
<b>819</b>	0,19
<b>820</b>	0,16
<b>821</b>	0,16
<b>822</b>	0,11
<b>823</b>	0,11
<b>824</b>	0,46
<b>825</b>	0,11

<b>826</b>	0,22
<b>827</b>	0,43
<b>828</b>	0,51
<b>829</b>	0,11
<b>830</b>	0,15
<b>831</b>	0,17
<b>832</b>	0,86
<b>833</b>	0,59
<b>834</b>	0,38
<b>835</b>	0,67
<b>836</b>	0,11
<b>837</b>	0,11
<b>838</b>	0,26
<b>839</b>	0,35
<b>840</b>	0,29
<b>841</b>	0,37
<b>842</b>	0,11
<b>843</b>	0,16
<b>844</b>	0,15
<b>845</b>	0,74
<b>847</b>	0,36
<b>848</b>	0,17
<b>849</b>	0,32
<b>850</b>	0,20
<b>851</b>	0,15
<b>852</b>	0,27

<b>853</b>	0,54
<b>854</b>	0,14
<b>855</b>	0,33
<b>857</b>	0,19
<b>858</b>	0,53
<b>859</b>	0,11
<b>860</b>	0,11
<b>861</b>	0,11
<b>862</b>	0,26
<b>863</b>	0,29
<b>865</b>	0,26
<b>866</b>	0,49
<b>867</b>	0,11
<b>868</b>	0,21
<b>869</b>	0,39
<b>870</b>	0,11
<b>871</b>	0,12
<b>872</b>	0,11
<b>873</b>	0,73
<b>874</b>	0,11
<b>875</b>	0,56
<b>876</b>	0,11
<b>877</b>	0,43
<b>878</b>	0,53
<b>879</b>	0,36
<b>880</b>	0,45

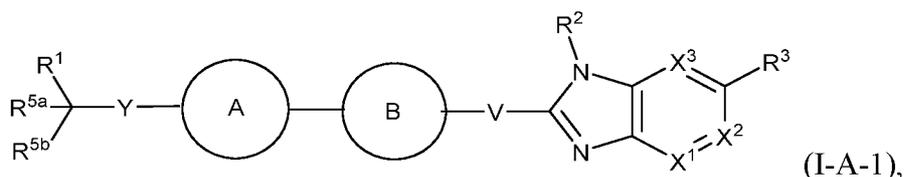
<b>881</b>	0,53
<b>882</b>	0,37
<b>883</b>	0,45
<b>884</b>	0,19
<b>885</b>	0,55
<b>886</b>	0,35
<b>887</b>	0,53
<b>888</b>	0,35
<b>890</b>	0,31
<b>891</b>	0,40
<b>892</b>	0,33
<b>893</b>	0,11
<b>894</b>	0,25
<b>895</b>	0,48
<b>896</b>	0,27
<b>897</b>	0,13
<b>898</b>	0,58
<b>899</b>	0,24
<b>900</b>	0,11
<b>901</b>	0,27
<b>902</b>	0,52
<b>903</b>	0,11
<b>904</b>	0,67
<b>905</b>	0,26
<b>906</b>	0,26
<b>907</b>	0,51

<b>908</b>	0,31
<b>909</b>	0,22
<b>910</b>	0,17
<b>911</b>	0,11
<b>912</b>	0,11
<b>913</b>	0,23
<b>914</b>	0,36
<b>915</b>	0,24
<b>916</b>	0,11
<b>917</b>	0,11
<b>918</b>	0,29
<b>919</b>	0,25
<b>920</b>	0,28
<b>921</b>	0,17
<b>922</b>	0,11
<b>923</b>	0,11
<b>924</b>	0,14
<b>925</b>	0,35
<b>926</b>	0,11

Хотя вышеизложенное было описано довольно подробно с помощью иллюстрации и примера для ясности понимания, специалист в данной области техники поймет, что некоторые изменения и модификации могут быть реализованы в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждая ссылка, представленная в  
5 данном документе, включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме в той же степени, как если бы каждая ссылка была включена в качестве ссылки. Если между настоящей заявкой и ссылкой, представленной в настоящем документе, существует конфликт, то данная заявка имеет преимущественную силу.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I-A-1):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-S-R^{1b}$ ,  $-S(O)R^{1b}$ ,  $-S(O)(NH)R^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{1b}$ ,  $-S(O)_2N(R^{1b})(R^{1c})$ ,  $-S(O)(NR^{1b})R^{1c}$ ,  $-C(O)N(R^{1b})(R^{1c})$ ,  $-C(O)R^{1b}$  или  $-C(O)OR^{1c}$ ,

причем алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещены 1–4  $Z^1$ ;

кольцо А представляет собой  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1a}$ ;

кольцо В представляет собой  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^4$ ;

$R^2$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-CN$ ,  $-OR^{2a}$ ,  $-S-R^{2a}$ ,  $-S(O)R^{2a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{2a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$  или  $-S(O)(NR^{2a})R^{2b}$ ,

причем алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^1$ ;

каждый из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляет собой  $-N=$ ,  $-C(H)=$  или  $-C(R^8)=$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{3a}$ ,  $-C(O)R^{3a}$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3a}$ ,  $-C(O)OR^{3a}$ ,  $-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$ ,  $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$ ,  $-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$ ,  $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3b})_2$ ,  $-C(O)NHS(O)_2R^{3a}$ ,  $-C(O)NR^{3a}S(O)_2R^{3b}$ ,  $-C(O)NR^{3a}S(O)_2NR^{3b}R^{3c}$ ,  $-C(O)NR^{3a}-S(O)(=NR^{3b})R^{3c}$ ,  $-S(O)_2R^{3a}$ ,  $-S(O)_2OR^{3a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$ ,  $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$ ,  $-S(O)_2NHC(O)R^{3a}$ ,  $-S(O)(=NR^{3a})R^{3b}$ ,  $-S(O)(=NR^{3a})NR^{3b}$ ,  $-S(=NR^{3a})(=NR^{3b})R^{3c}$ ,  $-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$ ,  $-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$ ,

$-B(OR^{3a})(OR^{3b})$  или  $-O-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^{3a}$ , причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил обязательно замещены 1–4  $R^{3d}$ ;

каждый из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-8}$  алкоксиалкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})C(O)-O-C_{1-4}$  алкил- $OP(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-O-C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил- $OP(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C_{1-4}$  алкил-гетероциклил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил,  $-CH_2CH(N(R^{9a})_2)C(O)OR^{9b}$ ,  $-P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-CH_2OP(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ ,  $-P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-OP(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ ,  $-P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-OP(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ ,  $-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-OP(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ ,  $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$  или  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил;

причем алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил обязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ,

каждый из  $R^4$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-O-R^{4a}$ ,  $-C(O)R^{4a}$ ,  $-C(O)O-R^{4a}$ ,  $-C(O)N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})_2(R^{4b})^+$ ,  $-N(R^{4a})-C(O)R^{4b}$ ,  $-N(R^{4a})C(O)O(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2(R^{4b})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2-N(R^{4b})(R^{4c})$ ,  $-N(R^{4a})S(O)_2O(R^{4b})$ ,  $-OC(O)R^{4a}$ ,  $-OC(O)OR^{4a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S-R^{4a}$ ,  $-S(O)R^{4a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{4a}$ ,  $-S(O)_2R^{4a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{4a})(R^{4b})$ ,  $-S(O)(NR^{4a})R^{4b}$  или  $-Si(R^{4a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил обязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

или две группы  $R^4$ , присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{5-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $Z^{1b}$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{1-6}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{5a1}$  или  $-N(R^{5a1})(R^{5a2})$ ;

или  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^{5a3}$ ;

каждый из  $R^{5a1}$  и  $R^{5a2}$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $R^{5a4}$ ;

$V$  представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^{6a})-$  или  $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ ;

$R^{6a}$  представляет собой  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $-S(O)_2R^{6a1}$  или  $-S(O)_2N(R^{6a1})(NR^{6a2})$ , где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены  $C_{1-6}$  алкилом,  $F$  или  $-CN$ ;

каждый из  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{1-6}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{6c1}$  или  $-N(R^{6c2})(R^{6c3})$ , где алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены 1–4  $R^{6b1}$ ;

или  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  объединяются с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^{6b1}$ ;

или  $R^{6a}$ , или  $R^{6c}$  объединяются с одной группой  $R^4$  и атомами, к которым они присоединены, с образованием  $C_{5-10}$  циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4  $R^{10}$ ;

$Y$  представляет собой  $-N(R^7)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)(=NH)-$  или  $-S(O)(=NR^7)-$ ;

каждый из  $R^{1a}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{5a3}$ ,  $R^{5a4}$ ,  $R^{6b1}$  и  $R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$

алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -ОН, -СN, CO<sub>2</sub>R<sup>3e</sup>, -NO<sub>2</sub> или

-C(O)N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>), где гетероциклил или гетероарил необязательно замещены C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом или C<sub>1-6</sub> галогеналкокси; и

каждый из R<sup>6a1</sup>, R<sup>6a2</sup>, R<sup>6c1</sup>, R<sup>6c2</sup>, R<sup>6c3</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>3-10</sub> циклоалкил;

каждый из R<sup>8</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -ОН, -СN, CO<sub>2</sub>R<sup>3e</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -O(C<sub>1-9</sub> алкил), -O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(C<sub>6-10</sub> арил), -O(гетероарил), -NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH(C<sub>6-10</sub> арил), -NH(гетероарил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -N(гетероарил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероциклил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(C<sub>6-10</sub> арил), -N(C<sub>1-9</sub> алкил)(гетероарил), -C(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)O(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкил), -C(O)NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкенил), -C(O)NH(C<sub>2-6</sub> алкинил), -C(O)NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)NH(C<sub>6-10</sub> арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>1-8</sub> галогеналкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкенил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>2-6</sub> алкинил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>3-15</sub> циклоалкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>6-10</sub> арил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероарил)<sub>2</sub>, -NHС(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHС(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHС(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHС(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHС(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHС(O)(гетероциклил), -NHС(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -NHС(O)(гетероарил), -NHС(O)O(C<sub>1-9</sub> алкил), -NHС(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -NHС(O)O(C<sub>2-6</sub> алкенил), -NHС(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинил), -NHС(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -NHС(O)O(гетероциклил), -

$\text{NHC(O)O(C}_{6-10}\text{ арил)}$ ,  $-\text{NHC(O)O(гетероарил)}$ ,  $-\text{NHC(O)NH(C}_{1-9}\text{ алкил)}$ ,  $-\text{NHC(O)NH(C}_{1-8}\text{ галогеналкил)}$ ,  $-\text{NHC(O)NH(C}_{2-6}\text{ алкенил)}$ ,  $-\text{NHC(O)NH(C}_{2-6}\text{ алкинил)}$ ,  $-\text{NHC(O)NH(C}_{3-15}\text{ циклоалкил)}$ ,  $-\text{NHC(O)NH(гетероциклил)}$ ,  $-\text{NHC(O)NH(C}_{6-10}\text{ арил)}$ ,  $-\text{NHC(O)NH(гетероарил)}$ ,  $-\text{NHS(O)(C}_{1-9}\text{ алкил)}$ ,  $-\text{N(C}_{1-9}\text{ алкил)(S(O)(C}_{1-9}\text{ алкил)}$ ,  $-\text{S(C}_{1-9}\text{ алкил)}$ ,  $-\text{S(C}_{1-8}\text{ галогеналкил)}$ ,  $-\text{S(C}_{2-6}\text{ алкенил)}$ ,  $-\text{S(C}_{2-6}\text{ алкинил)}$ ,  $-\text{S(C}_{3-15}\text{ циклоалкил)}$ ,  $-\text{S(гетероциклил)}$ ,  $-\text{S(C}_{6-10}\text{ арил)}$ ,  $-\text{S(гетероарил)}$ ,  $-\text{S(O)N(C}_{1-9}\text{ алкил)}_2$ ,  $-\text{S(O)(C}_{1-9}\text{ алкил)}$ ,  $-\text{S(O)(C}_{1-8}\text{ галогеналкил)}$ ,  $-\text{S(O)(C}_{2-6}\text{ алкенил)}$ ,  $-\text{S(O)(C}_{2-6}\text{ алкинил)}$ ,  $-\text{S(O)(C}_{3-15}\text{ циклоалкил)}$ ,  $-\text{S(O)(гетероциклил)}$ ,  $-\text{S(O)(C}_{6-10}\text{ арил)}$ ,  $-\text{S(O)(гетероарил)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-9}\text{ алкил)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-8}\text{ галогеналкил)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{2-6}\text{ алкенил)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{2-6}\text{ алкинил)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{3-15}\text{ циклоалкил)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{гетероциклил)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{6-10}\text{ арил)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{гетероарил)}$ ,  $-\text{S(O)(NH)(C}_{1-9}\text{ алкил)}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NH(C}_{1-9}\text{ алкил)}$  или  $-\text{S(O)}_2\text{N(C}_{1-9}\text{ алкил)}_2$ ;

где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае

необязательно замещены 1–3  $\text{C}_{1-9}$  алкилами,  $\text{C}_{1-8}$  галогеналкилами, галогенами,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$   $-\text{O(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$ ,  $-\text{O(C}_{1-8}\text{ галогеналкилами)}$ ,  $-\text{O(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}$ ,  $-\text{O(гетероциклилами)}$ ,  $-\text{O(арилами)}$ ,  $-\text{O(гетероарилами)}$ ,  $-\text{NH(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$ ,  $-\text{NH(C}_{1-8}\text{ галогеналкилами)}$ ,  $-\text{NH(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}$ ,  $-\text{NH(гетероциклилами)}$ ,  $-\text{NH(арилами)}$ ,  $-\text{NH(гетероарилами)}$ ,  $-\text{N(C}_{1-9}\text{ алкилами)}_2$ ,  $-\text{N(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}_2$ ,  $-\text{NHC(O)(C}_{1-8}\text{ галогеналкилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)(гетероциклилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)(арилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)(гетероарилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)O(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)O(C}_{1-8}\text{ галогеналкилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)O(C}_{2-6}\text{ алкинилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)O(C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)O(гетероциклилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)O(арилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)O(гетероарилами)}$ ,  $-\text{NHC(O)NH(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$ ,  $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-9}\text{ алкилами)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-8}\text{ галогеналкилами)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{3-15}\text{ циклоалкилами)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{гетероциклилами)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{арилами)}$ ,  $-\text{S(O)}_2(\text{гетероарилами)}$ ,  $-\text{S(O)(NH)(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NH(C}_{1-9}\text{ алкилами)}$  или  $-\text{S(O)}_2\text{N(C}_{1-9}\text{ алкилами)}_2$ ;

каждый из  $\text{R}^{9a}$  и  $\text{R}^{9b}$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил, или  $\text{C}_{1-6}$

галогеналкил, или  $\text{R}^{9a}$  и  $\text{R}^{9b}$  вместе образуют 6-членный гетероциклил;

каждый из  $Z^1$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  $-O-R^{12a}$ ,  $-C(O)-R^{12a}$ ,  $-C(O)O-R^{12a}$ ,  $-C(O)-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})_2(R^{12b})^+$ ,  $-N(R^{12a})C(O)-R^{12b}$ ,  $-N(R^{12a})C(O)O-R^{12b}$ ,  $-N(R^{12a})C(O)N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2(R^{12b})$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-NR^{12a}S(O)_2O(R^{12b})$ ,  $-OC(O)R^{12a}$ ,  $-OC(O)OR^{12a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S-R^{12a}$ ,  $-S(O)R^{12a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{12a}$ ,  $-S(O)_2R^{12a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S(O)(NR^{12a})R^{12b}$  или  $-Si(R^{12a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1a}$ ;

каждый из  $Z^{1a}$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-O-R^{12a}$ ,  $-C(O)R^{12a}$ ,  $-C(O)O-R^{12a}$ ,  $-C(O)N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})_2(R^{12b})^+$ ,  $-N(R^{12a})-C(O)R^{12b}$ ,  $-N(R^{12a})C(O)O(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})C(O)N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2(R^{12b})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2-N(R^{12b})(R^{12c})$ ,  $-N(R^{12a})S(O)_2O(R^{12b})$ ,  $-OC(O)R^{12a}$ ,  $-OC(O)OR^{12a}$ ,  $-OC(O)-N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S-R^{12a}$ ,  $-S(O)R^{12a}$ ,  $-S(O)(NH)R^{12a}$ ,  $-S(O)_2R^{12a}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12a})(R^{12b})$ ,  $-S(O)(NR^{12a})R^{12b}$  или  $-Si(R^{12a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $CO_2R^{3e}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SH$ ,  $-O(C_{1-9}$  алкил),  $-O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-O(C_{2-6}$  алкенил),  $-O(C_{2-6}$  алкинил),  $-O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-O(гетероциклил)$ ,  $-O(C_{6-10}$  арил),  $-O(гетероарил)$ ,  $-NH(C_{1-9}$  алкил),  $-NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NH(гетероциклил)$ ,  $-NH(C_{6-10}$  арил),  $-NH(гетероарил)$ ,  $-N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-N(гетероциклил)_2$ ,  $-N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-N(гетероарил)_2$ ,  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{1-8}$  галогеналкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкенил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкинил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{3-15}$  циклоалкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероциклил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)( $C_{6-10}$  арил),  $-N(C_{1-9}$  алкил)(гетероарил),

$C(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)$ (гетероциклил),  $-C(O)(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)$ (гетероарил),  $-C(O)O(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)O(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)O(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)O$ (гетероциклил),  $-C(O)O(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)O$ (гетероарил),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_{1-9}$  алкил),  $-C(O)NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-C(O)NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-C(O)NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)NH$ (гетероциклил),  $-C(O)NH(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)NH$ (гетероарил),  $-C(O)N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-C(O)N$ (гетероциклил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-C(O)N$ (гетероарил) $_2$ ,  $-NHC(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)$ (гетероциклил),  $-NHC(O)(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)$ (гетероарил),  $-NHC(O)O(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)O$ (гетероциклил),  $-NHC(O)O(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)O$ (гетероарил),  $-NHC(O)NH(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)NH$ (гетероциклил),  $-NHC(O)NH(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)NH$ (гетероарил),  $-NHS(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил) $(S(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(C_{1-9}$  алкил),  $-S(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-S(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S$ (гетероциклил),  $-S(C_{6-10}$  арил),  $-S$ (гетероарил),  $-S(O)N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-S(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-S(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S(O)$ (гетероциклил),  $-S(O)(C_{6-10}$  арил),  $-S(O)$ (гетероарил),  $-S(O)_2(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)_2(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-S(O)_2(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(O)_2(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(O)_2(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S(O)_2$ (гетероциклил),  $-S(O)_2(C_{6-10}$  арил),  $-S(O)_2$ (гетероарил),  $-S(O)(NH)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)_2NH(C_{1-9}$  алкил) или  $-S(O)_2N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ;

где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае обязательно замещены 1–3  $C_{1-9}$  алкилами,  $C_{1-8}$  галогеналкилами, галогенами,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $CO_2H$ ,  $-O(C_{1-9}$  алкилами),  $-O(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-O(C_{3-15}$  циклоалкилами),  $-O$ (гетероциклилами),  $-O$ (арилами),  $-O$ (гетероарилами),  $-NH(C_{1-9}$  алкилами),  $-NH(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-NH(C_{3-15}$  циклоалкилами),  $-NH$ (гетероциклилами),  $-NH$ (арилами),  $-NH$ (гетероарилами),  $-N(C_{1-9}$

алкилами)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -NHC(O)(гетероциклилами), -NHC(O)(арилами), -NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинилами), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -NHC(O)O(гетероциклилами), -NHC(O)O(арилами), -NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклилами), -S(O)<sub>2</sub>(арилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероарилами), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкилами) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>9c</sup>, R<sup>9d</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup> и R<sup>12c</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>; и

каждый R<sup>3c</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R)<sup>9a</sup>(R)<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-C(O)N(R)<sup>9a</sup>(R)<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-O-C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил-N(R)<sup>9a</sup>(R)<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-гетероциклил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, -P(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R)<sup>9c</sup>(OR)<sup>9d</sup>), -OP(O)(R)<sup>9c</sup>(OR)<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R)<sup>9c</sup>(OR)<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R)<sup>9c</sup>(OR)<sup>9d</sup>), -P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>), -P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>(OR)<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>(OR)<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>(OR)<sup>9d</sup>), -P(O)(R)<sup>9c</sup>(N(R)<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R)<sup>9c</sup>(N(R)<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), или -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R)<sup>9c</sup>(N(R)<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>); причем алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>; причем каждый гетероарил имеет от 5 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и

причем каждый гетероциклил имеет от 3 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S.

2. Соединение по предшествующему пункту, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

$R^1$  представляет собой гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя  $Z^1$ .

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой гетероциклил, с  $6-10$  арил или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя  $Z^1$ ,

где  $Z^1$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, галоген, оксо, -ОН, -CN или  $-NO_2$ ,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, имеющий от одного до трех гетероатомов или от 5 до 10-членного гетероарила, имеющего от одного до трех гетероатомов.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{5a}$  представляет собой H; и

$R^{5b}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил, F, Cl,  $-OR^{5a1}$ , -CN,  $C_{3-10}$  циклоалкил или гетероциклил.

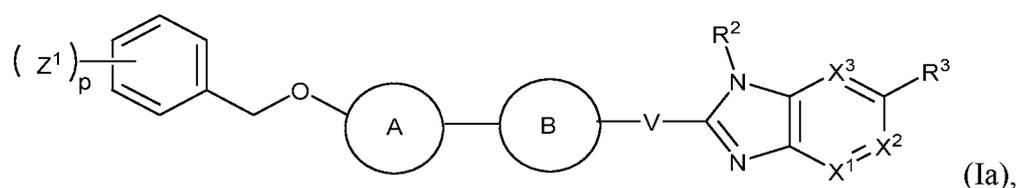
5. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляет собой H.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой -O-.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Ia):



где

подстрочный индекс  $p$  равен 1, 2 или 3.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А представляет собой  $C_{6-10}$  арил или 5-10-членный гетероарил, причем арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя  $Z^{1a}$ ,

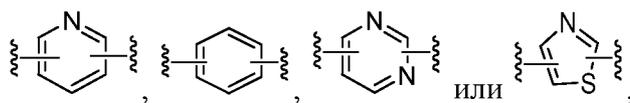
где каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо, -ОН, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>12a</sup>, -C(O)N(R)<sup>12a</sup>(R)<sup>12b</sup>, каждый из которых необязательно замещен  $Z^{1b}$ .

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, причем фенил или гетероарил необязательно замещены одним-тремя  $Z^{1a}$ .

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

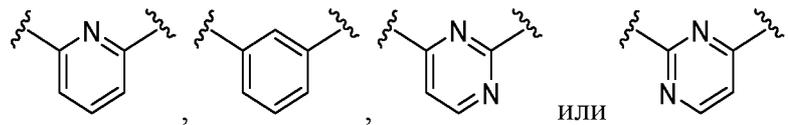
кольцо А представляет собой



причем каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя  $Z^{1a}$ .

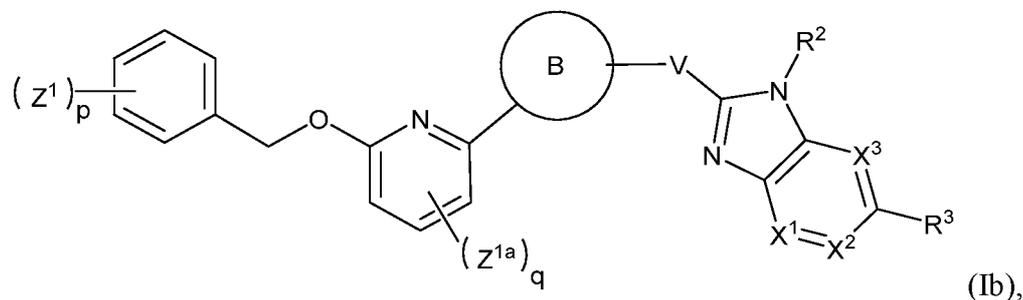
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А представляет собой



причем каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя  $Z^{1a}$ .

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Ib):

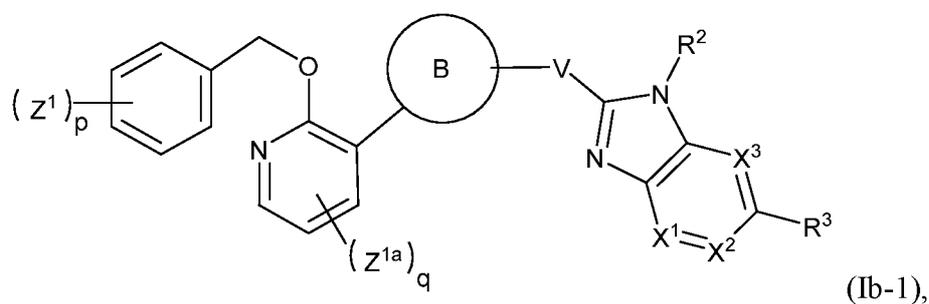


где

подстрочный индекс p равен 1, 2 или 3; и

подстрочный индекс q равен 0, 1 или 2.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Ib-1):



где

подстрочный индекс p равен 1, 2 или 3; и

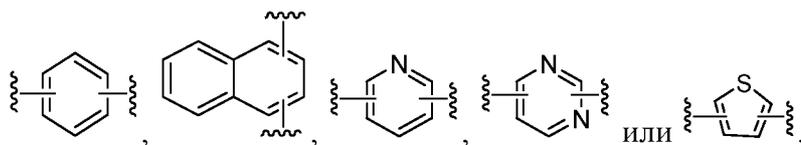
подстрочный индекс q равен 0, 1 или 2.

14. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо B представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, причем фенил или гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R<sup>4</sup>.

15. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, где

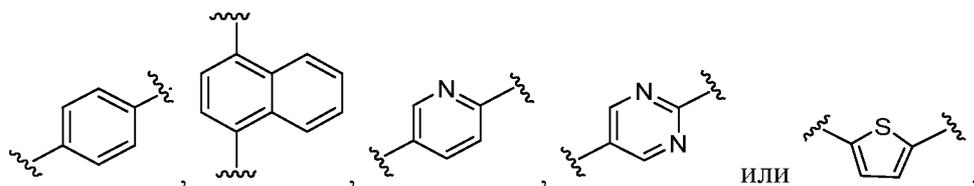
кольцо В представляет собой



которые необязательно замещены одним или двумя R<sup>4</sup>.

16. Соединение по любому из пп. 1-13-или-15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

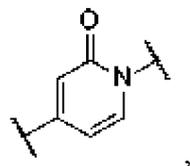
кольцо В представляет собой



которые необязательно замещены одним или двумя R<sup>4</sup>.

17. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, где

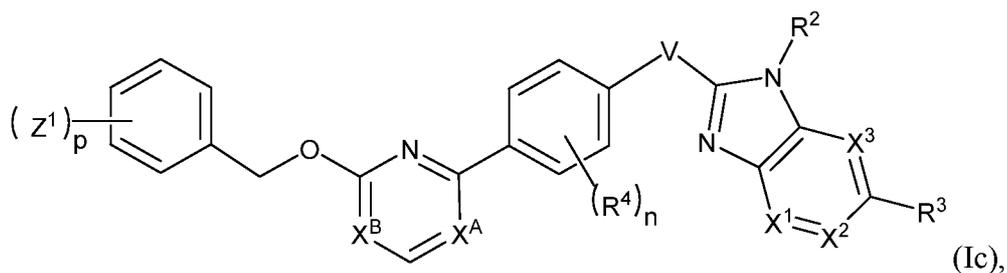
кольцо В представляет собой



который необязательно замещен одним или двумя R<sup>4</sup>.

18. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В замещено одним или двумя галогенами.

19. Соединение по любому из пп. 1-11,14-16-или-18 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Ic):



где

каждый из  $X^A$  и  $X^B$  независимо представляет собой  $-CH=$  или  $-N=$ ;

подстрочный индекс  $n$  равен 0, 1, 2 или 3; и

подстрочный индекс  $p$  равен 1, 2 или 3.

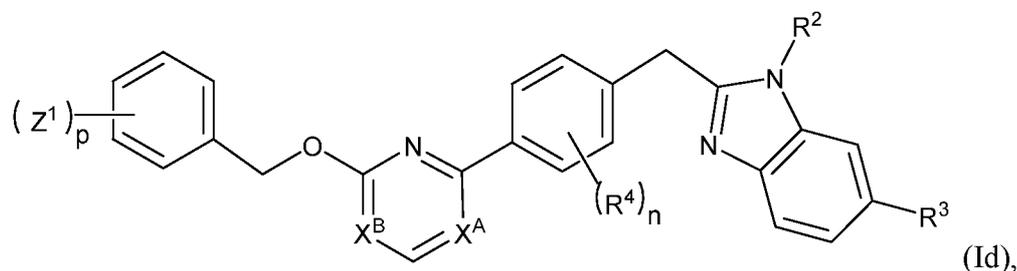
20. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый независимо представляет собой  $-CH=$ ,  $-C(F)=$ ,  $-C(Cl)=$ ,  $-C(Br)=$  или  $-C(CN)=$ .

21. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$V$  представляет собой  $-O-$ ,  $-NH-$  или  $-CH_2-$ .

22. Соединение по любому из пп. 1-12,14-16-или-18-20 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (Id):



где

каждый из  $X^A$  и  $X^B$  независимо представляет собой  $-CH=$  или  $-N=$ ;

подстрочный индекс  $n$  равен 0, 1, 2 или 3; и

подстрочный индекс  $p$  равен 1, 2 или 3.

23. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{2-6}$  алкоксиалкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-10}$  циклоалкил, гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, гетероцикл- $C_{1-6}$  алкил, гетероцикл- $C_{1-6}$  галогеналкил, гетероарил- $C_{1-6}$

алкил, гетероарил- $C_{1-6}$  галогеналкил, оксо, -ОН, -СN, -NO<sub>2</sub> или -C(O)N (R)<sup>12a</sup>) (R)<sup>12b</sup>),

где гетероарил или гетероцикллил необязательно замещен одним-четырьмя галогеном,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-6-членный гетероцикллил или -СN.

24. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, галоген, оксо, -ОН, -СN или -NO<sub>2</sub>,  $C_{3-10}$  циклоалкил, 3-12-членный гетероцикллил, имеющий от одного до трех гетероатомов или от 5 до 10-членного гетероарила, имеющего от одного до трех гетероатомов.

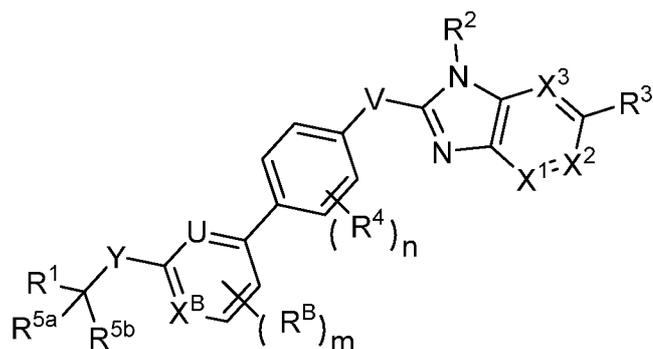
25. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, галоген, -СN или 5-6-членный гетероарил, имеющий от одного до трех гетероатомов.

26. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-3}$  алкокси,  $C_{3-10}$  циклоалкил или -СN.

27. Соединение по любому из пп. 1-6 или 20-21 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру формулы (I-A-2):



(I-A-2),

где

U представляет собой -CH= или -N=;

X<sup>B</sup> представляет собой -CH= или -N=;

R<sup>B</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, галоген или -CN;

каждый из X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> независимо представляет собой -N=, -C(H)= или -C(R<sup>8</sup>)=;

X<sup>3</sup> представляет собой -C(H)=;

каждый из R<sup>4</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -O-R<sup>4a</sup>, -C(O)R<sup>4a</sup>, -C(O)O-R<sup>4a</sup>, -C(O)N(R<sup>4a</sup>)(R<sup>4b</sup>), -N(R<sup>4a</sup>)(R<sup>4b</sup>), -N(R<sup>4a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>4b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>4a</sup>)C(O)O(R<sup>4b</sup>), -N(R<sup>4a</sup>)C(O)N(R<sup>4b</sup>)(R<sup>4c</sup>), -N(R<sup>4a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>4b</sup>)(R<sup>4c</sup>), -N(R<sup>4a</sup>)S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>4b</sup>), -OC(O)R<sup>4a</sup>, -OC(O)OR<sup>4a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>4a</sup>)(R<sup>4b</sup>), -S-R<sup>4a</sup>, -S(O)R<sup>4a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)(R<sup>4b</sup>), -S(O)(NR<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup> или -Si(R<sup>4a</sup>)<sub>3</sub>;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>;

или две группы R<sup>4</sup>, присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием C<sub>5-10</sub> циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен 1–4 Z<sup>1b</sup>;

V представляет собой -C(O)-, -O-, -N(R<sup>6a</sup>)- или -C(R<sup>6b</sup>)(R<sup>6c</sup>)-;

R<sup>6a</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6a1</sup> или -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6a1</sup>)(NR<sup>6a2</sup>), где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены C<sub>1-6</sub> алкилом, F или -CN;

каждый из R<sup>6b</sup> и R<sup>6c</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил;

каждый из R<sup>1a</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>5a3</sup>, R<sup>5a4</sup> и R<sup>10</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -OH, -CN, CO<sub>2</sub>R<sup>3e</sup>, -NO<sub>2</sub> или -C(O)N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>), где гетероциклил или гетероарил необязательно замещены C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом или C<sub>1-6</sub> галогеналкокси; и

каждый из  $R^{6a1}$ ,  $R^{6a2}$ ,  $R^{6c1}$ ,  $R^{6c2}$ ,  $R^{6c3}$  и  $R^7$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил;

каждый из  $R^8$  независимо представляет собой  $C_{1-9}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, галоген,  $C_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо, -OH, -CN,  $CO_2R^{3c}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ , -SH, -O( $C_{1-9}$  алкил), -O( $C_{1-8}$  галогеналкил), -O( $C_{2-6}$  алкенил), -O( $C_{2-6}$  алкинил), -O( $C_{3-15}$  циклоалкил), -O(гетероциклил), -O( $C_{6-10}$  арил), -O(гетероарил), -NH( $C_{1-9}$  алкил), -NH( $C_{1-8}$  галогеналкил), -NH( $C_{2-6}$  алкенил), -NH( $C_{2-6}$  алкинил), -NH( $C_{3-15}$  циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH( $C_{6-10}$  арил), -NH(гетероарил), -N( $C_{1-9}$  алкил)<sub>2</sub>, -N( $C_{1-8}$  галогеналкил)<sub>2</sub>, -N( $C_{2-6}$  алкенил)<sub>2</sub>, -N( $C_{2-6}$  алкинил)<sub>2</sub>, -N( $C_{3-15}$  циклоалкил)<sub>2</sub>, -N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -N( $C_{6-10}$  арил)<sub>2</sub>, -N(гетероарил)<sub>2</sub>, -N( $C_{1-9}$  алкил)( $C_{1-8}$  галогеналкил), -N( $C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкенил), -N( $C_{1-9}$  алкил)( $C_{2-6}$  алкинил), -N( $C_{1-9}$  алкил)( $C_{3-15}$  циклоалкил), -N( $C_{1-9}$  алкил)(гетероциклил), -N( $C_{1-9}$  алкил)( $C_{6-10}$  арил), -N( $C_{1-9}$  алкил)(гетероарил), -C(O)( $C_{1-9}$  алкил), -C(O)( $C_{1-8}$  галогеналкил), -C(O)( $C_{2-6}$  алкенил), -C(O)( $C_{2-6}$  алкинил), -C(O)( $C_{3-15}$  циклоалкил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)( $C_{6-10}$  арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)O( $C_{1-9}$  алкил), -C(O)O( $C_{1-8}$  галогеналкил), -C(O)O( $C_{2-6}$  алкенил), -C(O)O( $C_{2-6}$  алкинил), -C(O)O( $C_{3-15}$  циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)O( $C_{6-10}$  арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH( $C_{1-9}$  алкил), -C(O)NH( $C_{1-8}$  галогеналкил), -C(O)NH( $C_{2-6}$  алкенил), -C(O)NH( $C_{2-6}$  алкинил), -C(O)NH( $C_{3-15}$  циклоалкил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)NH( $C_{6-10}$  арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)N( $C_{1-9}$  алкил)<sub>2</sub>, -C(O)N( $C_{1-8}$  галогеналкил)<sub>2</sub>, -C(O)N( $C_{2-6}$  алкенил)<sub>2</sub>, -C(O)N( $C_{2-6}$  алкинил)<sub>2</sub>, -C(O)N( $C_{3-15}$  циклоалкил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероциклил)<sub>2</sub>, -C(O)N( $C_{6-10}$  арил)<sub>2</sub>, -C(O)N(гетероарил)<sub>2</sub>, -NHC(O)( $C_{1-9}$  алкил), -NHC(O)( $C_{1-8}$  галогеналкил), -NHC(O)( $C_{2-6}$  алкенил), -NHC(O)( $C_{2-6}$  алкинил), -NHC(O)( $C_{3-15}$  циклоалкил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)( $C_{6-10}$  арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)O( $C_{1-9}$  алкил), -NHC(O)O( $C_{1-8}$  галогеналкил), -NHC(O)O( $C_{2-6}$  алкенил), -NHC(O)O( $C_{2-6}$  алкинил), -NHC(O)O( $C_{3-15}$  циклоалкил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)O( $C_{6-10}$  арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH( $C_{1-9}$  алкил), -NHC(O)NH( $C_{1-8}$  галогеналкил), -NHC(O)NH( $C_{2-6}$  алкенил), -NHC(O)NH( $C_{2-6}$  алкинил), -NHC(O)NH( $C_{3-15}$  циклоалкил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -NHC(O)NH( $C_{6-10}$  арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHS(O)( $C_{1-9}$  алкил), -N( $C_{1-9}$  алкил)(S(O)( $C_{1-9}$  алкил), -S( $C_{1-9}$  алкил), -S( $C_{1-8}$  галогеналкил), -S( $C_{2-6}$

алкенил), -S(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(гетероциклил), -S(C<sub>6-10</sub> арил), -S(гетероарил), -S(O)N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>, -S(O)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкенил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub> алкинил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклил), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>6-10</sub> арил), -S(O)<sub>2</sub>(гетероарил), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкил), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкил) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкил)<sub>2</sub>;

где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае

необязательно замещены 1–3 C<sub>1-9</sub> алкилами, C<sub>1-8</sub> галогеналкилами, галогенами, -ОН, -NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H -O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -O(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -O(гетероциклилами), -O(арилами), -O(гетероарилами), -NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NH(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NH(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -NH(гетероциклилами), -NH(арилами), -NH(гетероарилами), -N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами)<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NHC(O)(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -NHC(O)(гетероциклилами), -NHC(O)(арилами), -NHC(O)(гетероарилами), -NHC(O)O(C<sub>1-9</sub> алкилами), -NHC(O)O(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -NHC(O)O(C<sub>2-6</sub> алкинилами), -NHC(O)O(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -NHC(O)O(гетероциклилами), -NHC(O)O(арилами), -NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклилами), -S(O)<sub>2</sub>(арилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероарилами), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкилами) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>1-6</sub> галогеналкил;

каждый из Z<sup>1</sup> независимо представляет собой C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, оксо, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -O-R<sup>12a</sup>, -C(O)-R<sup>12a</sup>, -C(O)O-R<sup>12a</sup>, -C(O)-N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)(R<sup>12b</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)-R<sup>12b</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)O-R<sup>12b</sup>, -N(R<sup>12a</sup>)C(O)N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -N(R<sup>12a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12b</sup>), -NR<sup>12a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12b</sup>)(R<sup>12c</sup>), -

$\text{NR}^{12a}\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12a}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{12a})(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{S}-\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12a})(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{12a})\text{R}^{12b}$  или  $-\text{Si}(\text{R}^{12a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1a}$ ;

каждый из  $Z^{1a}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-9}$  алкил,  $\text{C}_{1-8}$  галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкокси,  $\text{C}_{2-6}$  алкоксиалкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, галоген,  $\text{C}_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $\text{C}_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{O}-\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12a})(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12a})(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12a})_2(\text{R}^{12b})^+$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12a})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12b}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12b})(\text{R}^{12c})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{12b})(\text{R}^{12c})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12a}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{12a})(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{S}-\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12a})(\text{R}^{12b})$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{12a})\text{R}^{12b}$  или  $-\text{Si}(\text{R}^{12a})_3$ ;

причем алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4  $Z^{1b}$ ;

каждый из  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-9}$  алкил,  $\text{C}_{1-8}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, галоген,  $\text{C}_{3-15}$  циклоалкил, гетероциклил,  $\text{C}_{6-10}$  арил, гетероарил, оксо,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{3c}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{O}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{O}(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{O}(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{O}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{O}(\text{гетероциклил})$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{O}(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{NH}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{NH}(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{NH}(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{NH}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{NH}(\text{гетероциклил})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{NH}(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{гетероциклил})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-\text{N}(\text{гетероарил})_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)( $\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)( $\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)( $\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)( $\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)(гетероциклил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)( $\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$  алкил)(гетероарил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{гетероциклил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{C}(\text{O})(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{гетероциклил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{гетероарил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-9}$  алкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-8}$  галогеналкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$  алкенил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{2-6}$  алкинил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-15}$  циклоалкил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероциклил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{6-10}$  арил),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероарил})$ .

$C(O)NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-C(O)NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-C(O)NH$ (гетероциклил),  $-C(O)NH(C_{6-10}$  арил),  $-C(O)NH$ (гетероарил),  $-C(O)N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{1-8}$  галогеналкил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкенил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{2-6}$  алкинил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{3-15}$  циклоалкил) $_2$ ,  $-C(O)N$ (гетероциклил) $_2$ ,  $-C(O)N(C_{6-10}$  арил) $_2$ ,  $-C(O)N$ (гетероарил) $_2$ ,  $-NHC(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)$ (гетероциклил),  $-NHC(O)(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)$ (гетероарил),  $-NHC(O)O(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)O(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)O(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)O$ (гетероциклил),  $-NHC(O)O(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)O$ (гетероарил),  $-NHC(O)NH(C_{1-9}$  алкил),  $-NHC(O)NH(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-NHC(O)NH(C_{2-6}$  алкенил),  $-NHC(O)NH(C_{2-6}$  алкинил),  $-NHC(O)NH(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-NHC(O)NH$ (гетероциклил),  $-NHC(O)NH(C_{6-10}$  арил),  $-NHC(O)NH$ (гетероарил),  $-NHS(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-N(C_{1-9}$  алкил) $(S(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(C_{1-9}$  алкил),  $-S(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-S(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S$ (гетероциклил),  $-S(C_{6-10}$  арил),  $-S$ (гетероарил),  $-S(O)N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ,  $-S(O)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-S(O)(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(O)(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(O)(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S(O)$ (гетероциклил),  $-S(O)(C_{6-10}$  арил),  $-S(O)$ (гетероарил),  $-S(O)_2(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)_2(C_{1-8}$  галогеналкил),  $-S(O)_2(C_{2-6}$  алкенил),  $-S(O)_2(C_{2-6}$  алкинил),  $-S(O)_2(C_{3-15}$  циклоалкил),  $-S(O)_2$ (гетероциклил),  $-S(O)_2(C_{6-10}$  арил),  $-S(O)_2$ (гетероарил),  $-S(O)(NH)(C_{1-9}$  алкил),  $-S(O)_2NH(C_{1-9}$  алкил) или  $-S(O)_2N(C_{1-9}$  алкил) $_2$ ;

где алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил в каждом случае обязательно замещены 1–3  $C_{1-9}$  алкилами,  $C_{1-8}$  галогеналкилами, галогенами,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $CO_2H$ ,  $-O(C_{1-9}$  алкилами),  $-O(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-O(C_{3-15}$  циклоалкилами),  $-O$ (гетероциклилами),  $-O$ (арилами),  $-O$ (гетероарилами),  $-NH(C_{1-9}$  алкилами),  $-NH(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-NH(C_{3-15}$  циклоалкилами),  $-NH$ (гетероциклилами),  $-NH$ (арилами),  $-NH$ (гетероарилами),  $-N(C_{1-9}$  алкилами) $_2$ ,  $-N(C_{3-15}$  циклоалкилами) $_2$ ,  $-NHC(O)(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-NHC(O)(C_{3-15}$  циклоалкилами),  $-NHC(O)$ (гетероциклилами),  $-NHC(O)$ (арилами),  $-NHC(O)$ (гетероарилами),  $-NHC(O)O(C_{1-9}$  алкилами),  $-NHC(O)O(C_{1-8}$  галогеналкилами),  $-NHC(O)O(C_{2-6}$  алкинилами),  $-NHC(O)O(C_{3-15}$  циклоалкилами),  $-NHC(O)O$ (гетероциклилами),  $-NHC(O)O$ (арилами),

-NHC(O)O(гетероарилами), -NHC(O)NH(C<sub>1-9</sub> алкилами), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> галогеналкилами), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>3-15</sub> циклоалкилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероциклилами), -S(O)<sub>2</sub>(арилами), -S(O)<sub>2</sub>(гетероарилами), -S(O)(NH)(C<sub>1-9</sub> алкилами), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-9</sub> алкилами) или -S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-9</sub> алкилами)<sub>2</sub>;

каждый из R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>9c</sup>, R<sup>9d</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup> и R<sup>12c</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-9</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или гетероарил, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>; и

каждый из R<sup>3c</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-C(O)N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-O-C<sub>1-4</sub>алкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>9a</sup>)(R<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -C<sub>1-4</sub> алкил-гетероциклил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, -P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(OR<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -OP(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(N(R<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)(OR<sup>9d</sup>), -P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>) или -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R<sup>9c</sup>)(N(R<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>); причем алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 Z<sup>1b</sup>; причем каждый гетероарил имеет от 5 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и

причем каждый гетероциклил, если не указано иное, имеет от 3 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и

m представляет собой 0, 1 или 2.

28. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>2</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил,

гетероарил, C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклил, C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>1-6</sub> алкил-гетероарил, C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклил-C<sub>1-6</sub> алкил, -CN, -C(O)R<sup>2a</sup>, -C(O)OR<sup>2a</sup> -C(O)N(R)<sup>2a</sup> (R)<sup>2b</sup>, -C(O)NR<sup>2c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>H(R)<sup>2a</sup> (R)<sup>2b</sup>, или -S(O)<sub>2</sub>H/P<sup>2c</sup>C(O)R<sup>2a</sup>, причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены от одного до четырех Z<sup>1b</sup>,

где каждый Z<sup>1b</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub> алкоксиалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил, гетероарил, гетероциклил-C<sub>1-6</sub> алкил, гетероциклил-C<sub>1-6</sub> галогеналкил, гетероарил-C<sub>1-6</sub> алкил, гетероарил-C<sub>1-6</sub> галогеналкил, оксо, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub> или -C(O)N(R)<sup>12a</sup> (R)<sup>12b</sup>.

29. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклил, C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклил-C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>1-6</sub> алкил-гетероарил, каждый из которых необязательно замещен от одного до четырех Z<sup>1b</sup>.

30. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный от одного до четырех Z<sup>1b</sup>.

31. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-10</sub> циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен от одного до четырех Z<sup>1b</sup>.

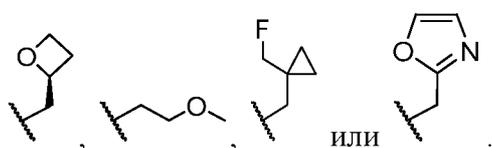
32. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил-гетероцикл- $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкил-гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен от одного до четырех  $Z^{1b}$ .

33. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C_{1-6}$  алкил- $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкил, который необязательно замещен от одного до четырех  $Z^{1b}$ .

34. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой



35. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^3$  представляет собой H, галоген, гетероарил,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-CH_2C(O)OR^{3a}$ ,  $-C(O)OR^{3a}$ ,  $-C(O)N(R)^{3a}$ ,  $S(O)_2(R)^{3b}$ ,  $-S(O)_2NHC(O)R^{3a}$ ,  $-P(O)(OR)^{3a}(OR)^{3b}$ ,  $-C(O)N(R)^{3a}S(O)_2H(R)^{3b}(R)^{3c}$ , или  $-O-C_{1-6}$  алкил- $C(O)OR^{3a}$ , причем гетероарил необязательно замещен одним-четырьмя  $R^{3d}$ .

36. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^3$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним-четырьмя  $R^{3d}$ .

37. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^3$  представляет собой  $-C(O)OR^{3a}$ .

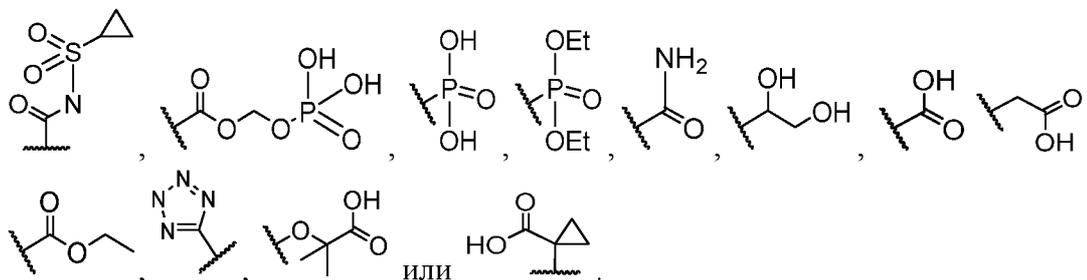
38. Соединение по любому из предшествующих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{3a}$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил- $N(R)^{9a}(R)^{9b}$ ,  $-C_{1-4}$ алкил- $N(R)^{9a}C(O)-O-C_{1-4}$ алкил- $OP(O)(OR)^{9c}_2$ ,  $C_{1-4}$ алкил- $C(O)N(R)^{9a}(R)^{9b}$ ,  $-C_{1-4}$ алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-4}$ алкил- $O-C(O)-O-C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-4}$ алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$ алкил- $N(R)^{9a}$

(R)<sup>9b</sup>), -C<sub>1-4</sub>алкил-O-C(O)-C<sub>1-4</sub>алкил-OP(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(H(R)<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>)  
 C(O)OR<sup>9b</sup> -P(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -  
 CH<sub>2</sub>OP(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(OR)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub> -  
 P(O)(R)<sup>9c</sup>(OR)<sup>9d</sup>), -OP(O)(R)<sup>9c</sup> (OR)<sup>9d</sup>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R)<sup>9c</sup> (OR)<sup>9d</sup>), -  
 OCH<sub>2</sub>P(O)(R)<sup>9c</sup>(OR)<sup>9d</sup>), -C(O)OCH<sub>2</sub> P(O)(R)<sup>9c</sup> (OR)<sup>9d</sup>), -P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> -  
 OP(O)(N(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -  
 C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>(OR)<sup>9d</sup>), -OP(O)(N(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>(OR)<sup>9d</sup>), -  
 CH<sub>2</sub>P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>(OR)<sup>9d</sup>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>(OR)<sup>9d</sup>), -  
 C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(H(R)<sup>9c</sup>)<sub>2</sub>(OR)<sup>9d</sup>), -P(O)(R)<sup>9c</sup>(N(R)<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -  
 OP(O)(R)<sup>9c</sup>(N(R)<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>P(O)(R)<sup>9c</sup>(N(R)<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -OCH<sub>2</sub>P(O)(R)<sup>9c</sup> (N(R)<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), -  
 C(O)OCH<sub>2</sub>P(O)(R)<sup>9c</sup>(N(R)<sup>9d</sup>)<sub>2</sub>), или C<sub>1-6</sub> алкил-гетероциклил, где каждый  
 алкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя  
 галогенами.

39. Соединение по любому из предшествующих пунктов, или его  
 фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>3</sup> представляет собой H, -Br,



40. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его  
 фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>3</sup> представляет собой -C(O)OH.

41. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его  
 фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>2-6</sub>  
 алкоксиалкил, галоген, оксо, -CN или -OR<sup>4a</sup>.

42. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его  
 фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галоген, оксо, -CN или -OR<sup>4a</sup>.

43. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галоген, оксо, -OH или -CN.

44. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^4$  независимо представляет собой F, оксо или -CN.

45. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{6a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил или гетероциклил.

46. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^{6b}$  и  $R^{6c}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-3}$  алкил, F, Cl или -CN.

47. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^8$  представляет собой  $C_{1-9}$  алкил, галоген или -O( $C$ )<sub>1-9</sub> алкил).

48. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

подложка  $p$  равно 1 или 2.

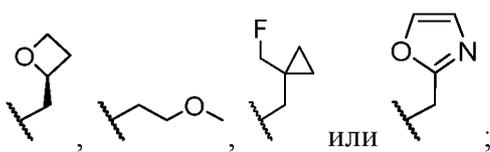
49. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

подстрочный индекс  $n$  равен 0, 1 или 2.

50. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

$R^1$  представляет собой гетероциклил,  $C_{6-10}$  арил или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–3  $C_{1-6}$  галогеналкилами, галогенами или -CN;

$R^B$  представляет собой метил, галоген, -CN или -OCH<sub>3</sub>;

$R^2$  представляет собой  ;

$R^3$  представляет собой  $-C(O)R^{3a}$ ;

$R^{3a}$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})C(O)-O-C_{1-4}$  алкил- $OP(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-O-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил- $N(R^{9a})(R^{9b})$ ,  $-C_{1-4}$  алкил- $O-C(O)-C_{1-4}$  алкил- $OP(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-CH_2CH(N(R^{9a})_2)C(O)OR^{9b}$ ,  $-P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-OP(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ ,  $-CH_2OP(O)(OR^{9c})_2$  или  $C_{1-6}$  алкил-гетероциклил, где алкил или гетероциклил необязательно замещены 1–4 галогенами;

каждый из  $R^4$  независимо представляет собой F, оксо или  $-CN$ ;

V представляет собой  $-CH_2-$ ;

каждый из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляет собой H; и

Y представляет собой  $-O-$ ; и

каждый из  $R^8$  независимо представляет собой H или галоген;

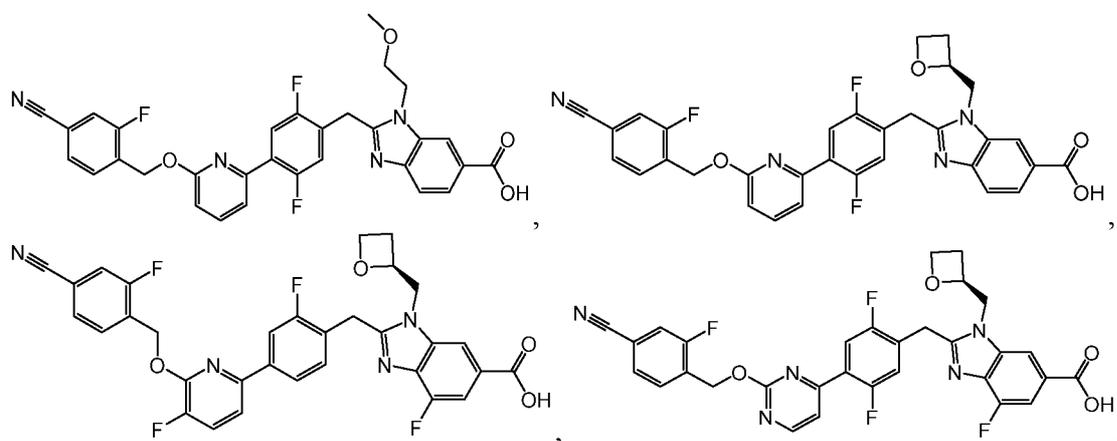
каждый из  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  и  $R^{9c}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

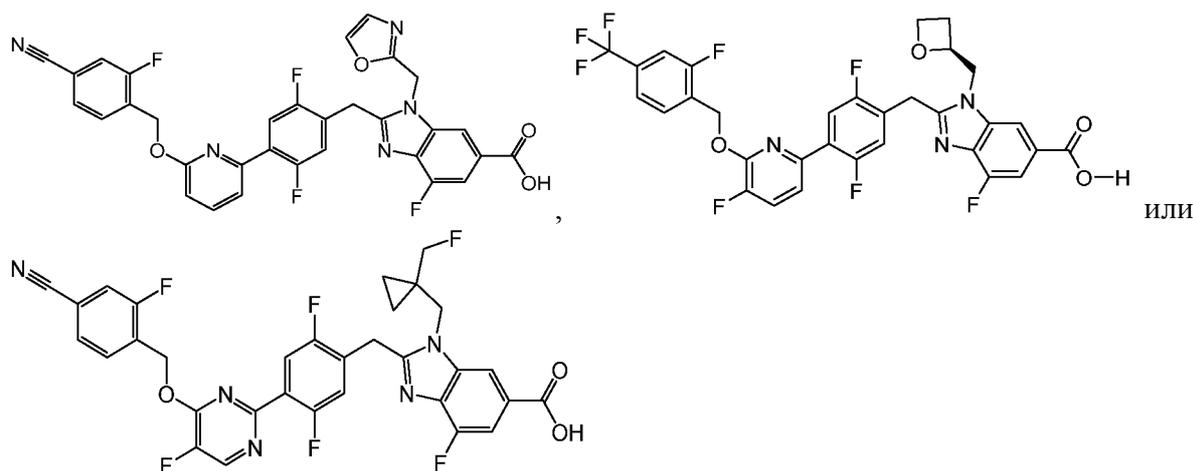
m представляет собой 0 или 1; и

n представляет собой 1 или 2.

51. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру по любому из примеров 1–926.

52. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру





53. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

54. Фармацевтическая композиция по п. 53, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.

55. Фармацевтическая композиция по п. 53 для применения в лечении заболевания или состояния, опосредованного глюкагоновым пептидом 1 (GLP-1R).

56. Способ лечения опосредованного GLP-1R заболевания или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемой соли.

57. Способ по п. 56, в котором заболевание или состояние представляет собой заболевание печени.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что заболевание или состояние включает фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз печени, компенсированный фиброз печени, разлагаемый фиброз печени, гепатоцеллюлярную карциному, первичный билиарный цирроз (ПБС) или первичный склерозирующий холеангит (ПСХ).

59. Способ по п. 58, в котором заболевание или состояние представляет собой заболевание печени.

60. Способ по п. 58, в котором заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

61. Способ по п. 56, в котором заболевание или состояние представляет собой метаболическое заболевание.

62. Способ по п. 56, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние включает диабет 1 типа, диабет 2 типа, преддиабет, идиопатический диабет 1-го типа, латентный аутоиммунный диабет, диабет, развивающийся в зрелом возрасте, у молодых людей, ранний диабет, диабет, связанный с неполноценным питанием, гестационный диабет, гипергликемию, резистентность к инсулину, резистентность печени к инсулину, снижение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, отложение жира во внутренних органах, ожирение, пищевые нарушения, апноэ во сне, набор веса, тягу к сахару, дислипидемию, гиперинсулинемию, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, травму головного мозга, легочную гипертензию, повторный стеноз после ангиопластики, периодическую хромоту, липидемию после еды, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, гипертрофию левого желудочка, болезнь Паркинсона, болезнь периферических артерий, макулярную дегенерацию, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, стенокардию, предменструальный синдром, тромбоз, атеросклероз, нарушение метаболизма глюкозы, повторный стеноз сосудов, деменцию или болезнь Альцгеймера.

63. Способ по любому из пп. 56–62, отличающийся тем, что соединение или его фармацевтически приемлемая соль вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

64. Фармацевтическая композиция по п. 54 или способ по п. 63, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент содержит агент против ожирения, включающий в себя, без ограничений, пептид YY или его аналог, нейропептидный Y рецептор типа 2 (NPYR2) агонист, агонист NPYR1, антагонист NPYR5, антагонист канабиноида типа 1 (CB1 R), ингибитор липазы (например, орлистат), пептид пролета человека (HIP), агонист рецептора меланокорина 4 (MC4R) (например, сетмеланотид), антагонист гормонального рецептора меланина 1, агонист рецептора фамесоида X (FXR) (например, обетихолиевая кислота), ингибитор апоптотической сигнальной киназы (ASK-1), зонизамид, фенокомин (отдельно или в комбинации с топираматом), ингибитор обратного захвата нозепинефрина/дофамина (например, бупран), антагонист опиоидного рецептора (например, налтрексон), комбинацию ингибитора обратного поглощения

ноэpineфрина/дофамина и антагониста опиоидного рецептора (например, комбинацию бупропина и налтрексона), аналога GDX, сибутумина, агониста холецистокинина, амилина и аналоги (например, прамлинид), лептин и их аналоги (например, метрoлептин), серотонинергический агент (например, лорказерин), метионинаминопептидазу 2 (MetAP2) ингибитор (например, беланоб или ZGN-1061), фендимететразин, диэтилпропион, бензфетамин, ингибитор SGLT2 (например, эмпаглифлозин, канаглифлин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат, ремоглифлузина этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLTL1, двойной ингибитор SGLT2/SGLT1, модулятор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), активатор АМп-активируемой протеинкиназы (АМПК), биотин, модулятор рецептора MAS или агонист рецептора глюкагона (отдельно или в комбинации с другим агонистом GLP-1 R, например, лираглутидом, экзенатидом, дулаглутидом, албиглутидом, ликсисенатидом или семаглутидом), агонист альфа-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR $\alpha$ ), рыбий жир, ингибитор карбоксилазы (АСС) ацетил-коА, антагонист TGF $\beta$ , агонист GFRAL и/или его фармацевтически приемлемую соль.

65. Способ изготовления лекарственного средства для лечения опосредованного GLP-1R заболевания или состояния у нуждающегося в этом человека, отличающийся тем, что используется соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль.

66. Применение соединения по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения опосредованного GLP-1R заболевания или состояния.

67. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении опосредованного GLP-1R заболевания или состояния у человека, нуждающегося в этом.