

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291516 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.09.13(22) Дата подачи заявки  
2020.12.16(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01)  
A61K 31/4453 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

(31) 62/951,030; 63/108,602

(32) 2019.12.20; 2020.11.02

(33) US

(86) PCT/IB2020/062036

(87) WO 2021/124155 2021.06.24

(71) Заявитель:  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

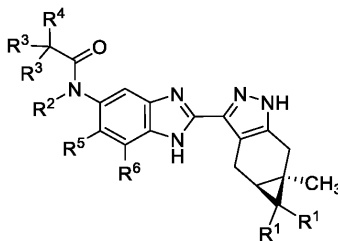
(72) Изобретатель:

Бэгли Скотт Уильям, Касмиро-  
Гарсия Агустин, Чэн Сяюнь, Дэйворен  
Дженнифер Элизабет, Денни Раджах  
Алдрин, Герштенбергер Брайан  
Стивен, Лаверинг Фрэнк Эддридж,  
Парикх Михир Динешкумар, Стробах  
Джозеф Уолтер, Трухильо Джон  
Исидро (US)

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к бензимидазолам формулы (I)



и их фармацевтически приемлемым солям, где R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> являются такими, как определено в описании изобретения; к их применению в медицине; к содержащим их композициям; к способам их получения; и к промежуточным соединениям, используемым в таких способах. Бензимидазолы формулы (I) представляют собой ингибиторы интерлейкин-2-индуцируемой Т-клеточной киназы (ITK) и поэтому являются потенциально полезными в лечении широкого ряда расстройств, включая атопический дерматит.

A1

202291516

202291516

A1

РСТ/ЛВ2020/062036

МПК: *C07D 405/14* (2006.01) *A61K 31/4453* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01)

## ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Изобретение относится к производным бензимидазола, к их применению в медицине, к содержащим их композициям, к способам их получения и к используемым в таких способах промежуточным соединениям. В частности, изобретение относится к ингибиторам интерлейкин-2-индуцируемой Т-клеточной киназы (ИТК) и их применению в лечении заболеваний, опосредованных ИТК, в частности кожных заболеваний, таких как дерматит (например атопический дерматит).

Атопический дерматит (AD) представляет собой распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, встречающееся как у детей, так и у взрослых. Пациенты с AD страдают от сухих и зудящих кожных поражений, которые могут сильно повлиять на качество их жизни. Генетические факторы и факторы окружающей среды могут способствовать нарушению кожного барьера и гиперактивации иммунной системы, которые являются ключевыми факторами патогенеза AD.

Патогенная роль Т-клеток и цитокинов, происходящих из клеток Th2, интерлейкина-4 (ИЛ-4) и ИЛ-13, при AD была показана в ходе клинической разработки дупилумаба, антитела к рецептору ИЛ-4, которое блокирует активность как ИЛ-4, так и ИЛ-13. Важная активность этих цитокинов также согласуется с ранней клинической эффективностью, которая наблюдалась с ингибиторами Янус-киназы (JAK), которые блокируют передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13, а также дополнительных воспалительных цитокинов, продуцируемых в коже. Терапевтическая стратегия, способная эффективно контролировать продукцию ИЛ-4 и ИЛ-13, является альтернативным подходом к модулированию этого пути. Кроме того, в патогенез AD также вносят вклад клетки Th1, клетки Th22 и клетки Th17 и продуцируемые ими цитокины IFN $\gamma$ , ИЛ-22 и ИЛ-17, соответственно.

Эффективное противовоспалительное средство при AD будет модулировать преобладающий воспалительный ответ, управляемый Т-клетками. Интерлейкин-2-индуцируемая Т-клеточная киназа (ИТК) является членом семейства тирозинкиназ Tec. Экспрессия ИТК в значительной степени ограничена иммунными клетками, такими как

T, натуральные киллеры (NK), натуральные киллеры T (NKT) и тучные клетки. В T-клетках ИТК усиливает сигналы, зависящие от T-клеточного рецептора (TCR), для стимуляции активации T-клеток, продукции цитокинов и пролиферации T-клеток. Делеция ИТК или ингибирование активности ИТК в T-клетках приводит к подавлению индуцированной TCR продукции IL-4 и IL-13, что играет центральную роль в патофизиологии АД. Ожидается, что ингибитор ИТК будет иметь дополнительную эффективность по сравнению с антагонистом рецептора IL-4, поскольку ИТК также способствует зависимой от TCR продукции многочисленных провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-17, IL-22, IL-31, IFN $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Кроме того, дефицитные по ИТК CD8<sup>+</sup> T-клетки демонстрируют нарушенную экспансию цитотоксических T-лимфоцитов, сниженную дегрануляцию и дефектную цитолитическую способность. Мыши с дефицитом ИТК и/или мыши, обработанные ингибитором ИТК, демонстрируют снижение заболеваемости в моделях диабета I типа, лимфопролиферативного заболевания, аллергии/астмы и гиперреактивности дыхательных путей. Более того, мыши с дефицитом ИТК или мыши, обработанные ингибитором ИТК, демонстрируют снижение кожного воспаления на моделях дерматита. Повышенные уровни ИТК были описаны в периферических T-клетках у пациентов с АД от умеренной до тяжелой степени, а экспрессия ИТК повышена в кожных поражениях у пациентов с АД.

Кроме того, тропомиозиновые рецепторные киназы (TRK) экспрессируются клетками кожи, такими как кератиноциты, нейроны, тучные клетки и базофилы. И TRKA, и ее лиганд, фактор роста нервов (NGF), присутствуют в коже, и их экспрессия повышена при поражениях кожи при АД. Было показано, что уровни NGF в кожных поражениях у пациентов с АД коррелируют с тяжестью зуда. Показано, что цитокины IL-4 и IL-13, вносящие вклад в патогенез АД, усиливают экспрессию TRKA кератиноцитами. Помимо регуляции развития и поддержания нейронов, NGF может повышать чувствительность ноцицепторов и вызывать кожный зуд. Зуд является основным фактором, способствующим снижению качества жизни пациентов с АД. Терапия, которая может подавить зуд, не только облегчила бы состояние пациентов, но также могла бы разорвать цикл зуд-чесание, что способствует нарушению барьера и, таким образом, уменьшить течение и хронизацию заболевания.

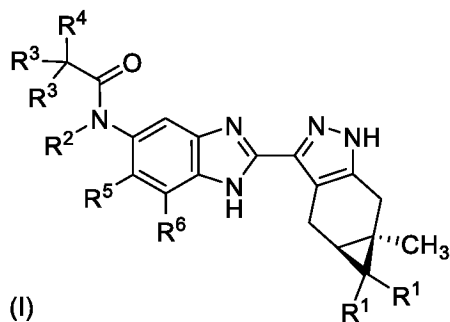
NGF также экспрессируется и оказывает влияние на клетки, не относящиеся к нейрональным. NGF индуцирует пролиферацию кератиноцитов, способствует активации базофилов, стимулирует дегрануляцию тучных клеток и способствует

нейрогенному зуду и воспалению. Кроме того, сообщалось об экспрессии TRKA на TCR-стимулированных Т-клетках периферической крови и Т-клетках, собранных из синовиальной жидкости пациентов с артритом, и NGF индуцирует пролиферацию Т-клеток. Таким образом, ингибирование TRKA в коже может подавлять кожное воспаление в дополнение к уменьшению зуда.

Эти данные свидетельствуют о том, что ингибитор ИТК будет подавлять патогенные Т-клеточные ответы и снижать продукцию цитокинов, и, следовательно, имеет терапевтическую ценность в лечении ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний, включая дерматологические состояния, такие как атопический дерматит, контактный дерматит, псориаз, очаговая алопеция и витилиго. Более того, ингибитор активности как ИТК, так и TRKA должен иметь особое преимущество в лечении дерматологических состояний, таких как только что упомянутые (например, атопический дерматит).

#### Ссылки

- Benecke H, et al. Expert Opin. Invest. Drugs. 2013;22:1167-1179;  
Bissonette R, Papp KA, et al. Brit. J. Derm. 2016;175:902-911;  
Botchkarev VA, Yaar M, Peters EMJ et al. J. Invest. Dermatology. 2006;126:1719-1727;  
Brunner PM, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4S):S65-S76;  
Kapnick SM, Stinchcombe JC, et al. Immunol. 2017;198:2699-2711;  
Lin TA, McIntyre KW, et al. Biochemistry 2004;43:11056-11062;  
Matsumura S, Terao M, et al. J. Derm. Science 2015;78:215-223;  
Otsuka A, Nomura T, et al. Immunological Reviews. 2017;278:246-262;  
Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, et al. Arthritis & Rheumatism 2011;63:3243-3252;  
Sabat R, Wolk K, et al. Seminars in Immunopathology 2019;41:359-377;  
Sahu N, and August A. Curr. Top. Med. Chem. 2009;9:690-703;  
Von Bonin A, Rausch A, et al. Exp. Derm. 2010;20:41-47;  
Yamaguchi J, Aihara M, et al. J. Dermatol. Science. 2008;53:48-54
- Согласно первому аспекту изобретения предложено соединение формулы (I)

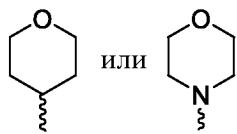


или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где

каждый  $R^1$  независимо представляет собой H или F;

$R^2$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, замещенный одним, двумя или тремя F;

каждый  $R^3$  независимо представляет собой H, F, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, замещенный одним, двумя или тремя F; или оба  $R^3$  взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил;



$R^4$  представляет собой или , где каждый гетероцикл возможно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, замещенного одним, двумя или тремя F; и

$R^5$  и  $R^6$  независимо представляют собой H; галоген; OH; CN; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный одним, двумя или тремя F; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси; или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

Ниже описаны воплощения этого первого аспекта изобретения, которые пронумерованы для удобства от E1.

E1) Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, как определено выше.

E2) Соединение согласно воплощению E1 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где каждый  $R^1$  представляет собой H или F.

Е3) Соединение согласно воплощению Е2 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где каждый  $R^1$  представляет собой Н.

Е4) Соединение согласно любому из воплощений Е1-Е3 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^2$  представляет собой Н или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил.

Е5) Соединение согласно воплощению Е4 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^2$  представляет собой Н.

Е6) Соединение согласно воплощению Е4 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^2$  представляет собой метил или этил.

Е7) Соединение согласно воплощению Е6 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^2$  представляет собой метил.

Е8) Соединение согласно воплощению Е6 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^2$  представляет собой этил.

Е9) Соединение согласно любому из воплощений Е1-Е8 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где каждый  $R^3$  независимо представляет собой Н, F или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил.

Е10) Соединение согласно воплощению Е9 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где каждый  $R^3$  независимо представляет собой Н, F или метил.

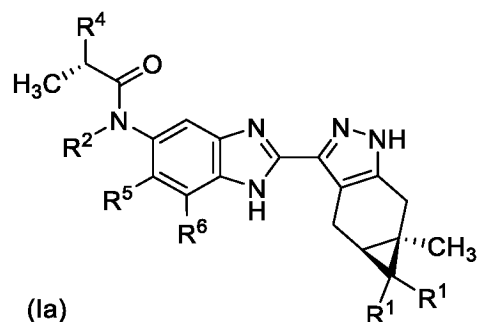
Е11) Соединение согласно воплощению Е10 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где каждый  $R^3$  представляет собой F.

Е12) Соединение согласно воплощению Е10 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где каждый  $R^3$  представляет собой Н.

Е13) Соединение согласно воплощению Е10 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или

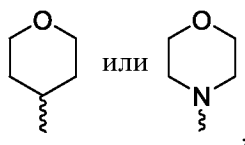
указанной соли, где один  $R^3$  представляет собой H, а другой  $R^3$  представляет собой метил.

E14) Соединение согласно воплощению E13 формулы (Ia)



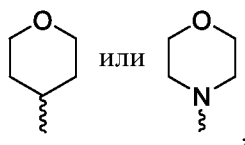
или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

E15) Соединение согласно любому из воплощений E1-E14 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^4$  представляет собой



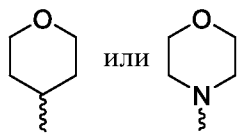
возможно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и гидроксипропила.

E16) Соединение согласно воплощению E15 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^4$  представляет собой

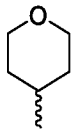


возможно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, метила и гидроксиметила.

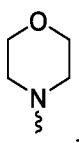
E17) Соединение согласно воплощению E16 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^4$  представляет собой



E18) Соединение согласно воплощению E17 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>4</sup> представляет собой

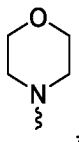


E19) Соединение согласно воплощению E16 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>4</sup> представляет собой



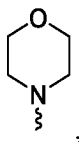
возможно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, метила и гидроксиметила.

E20) Соединение согласно воплощению E19 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>4</sup> представляет собой



возможно замещенный оксо.

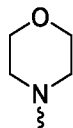
E21) Соединение согласно воплощению E19 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>4</sup> представляет собой



возможно замещенный одним или двумя метилами.

E22) Соединение согласно воплощению E19 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>4</sup> представляет собой





E23) Соединение согласно любому из воплощений E1-E22 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляют собой H; галоген; OH; CN; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил; гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, замещенный одним, двумя или тремя F; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси; или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси.

E24) Соединение согласно воплощению E23 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>5</sup> представляет собой H, галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

E25) Соединение согласно воплощению E24 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>5</sup> представляет собой H, галоген, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси.

E26) Соединение согласно воплощению E25 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>5</sup> представляет собой H, F, Br, CN, метил, этил, метокси или CH<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O-.

E27) Соединение согласно любому из воплощений E1-E26 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>6</sup> представляет собой H; галоген; OH; CN; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный одним, двумя или тремя F; или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси.

E28) Соединение согласно воплощению E27 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где R<sup>6</sup> представляет собой H; галоген; OH; CN; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил; гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, замещенный одним, двумя или тремя F; или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси.

E29) Соединение согласно воплощению E28, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или

указанной соли, где R<sup>6</sup> представляет собой H, F, Cl, Br, OH, CN, метил, этил, гидроксиметил, метоксиметил, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> или метокси.

E30) Соединение согласно воплощению E1 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, выбранное из следующих:

Пример 1: (S)-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид;

Пример 2: *N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид;

Пример 3: (R)-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид;

Пример 4: (R)-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропанамид;

Пример 5: *N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропанамид;

Пример 6: (S)-*N*-этил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид;

Пример 7: (R)-*N*-метил-*N*-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропанамид;

Пример 8: *N*-метил-*N*-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропанамид;

Пример 9: (S)-*N*-метил-*N*-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропанамид;

Пример 10: *N*-метил-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид;

Пример 11: 2,2-дифтор-*N*-метил-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид;

Пример 12: (*R*)-*N*-(7-фтор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропанамид;

Пример 13: (*S*)-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5,5-дифтор-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 14: (*S*)-*N*-метил-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид;

Пример 15: (*S*)-*N*-(7-фтор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 16: (*S*)-*N*-этил-*N*-(7-фтор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид;

Пример 17: (*S*)-*N*-(6-фтор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 18: (*S*)-*N*-(6-этил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 19: (*S*)-*N*-(6-метокси-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 20: (*S*)-*N*-(6-бром-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 21: (S)-N-(6-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 22: (S)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(3-оксоморфолино)пропанамид;

Пример 23: (R)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(3-оксоморфолино)пропанамид;

Пример 24: (S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 25: (S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-этил-2-морфолинопропанамид;

Пример 26: 2-((S)-2-(гидроксиметил)морфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид;

Пример 27: 2-(2-(гидроксиметил)морфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид;

Пример 28: 2-((R)-2-(гидроксиметил)морфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид;

Пример 29: 2-(2,2-диметилморфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид;

Пример 30: метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-((R)-2-метилморфолино)ацетамид;

Пример 31: метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-((S)-2-метилморфолино)ацетамид;

Пример 32: 2-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид;

Пример 33: 2-((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид;

Пример 34: *N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолиноацетамид;

Пример 35: *N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид;

Пример 36: *N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(3-оксоморфолино)ацетамид;

Пример 37: (S)-*N*-(7-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 38: (S)-*N*-(7-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 39: (S)-*N*-(7-гидрокси-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 40: (S)-*N*-(7-метокси-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 41: (S)-*N*-метил-*N*-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-7-(трифторметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид;

Пример 42: (S)-*N*-(7-(метоксиметил)-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 43: (S)-N-(7-хлор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 44: (S)-N-(7-этил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 45: (S)-N-(7-(гидроксиметил)-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 46: (S)-N-(7-фтор-6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 47: (S)-N-(6-фтор-7-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 48: (S)-N-(7-(дифторметил)-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 49: (S)-N-(6-(2-метоксиэтокси)-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 50: (S)-N-метил-N-(7-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид; и

Пример 51: (S)-N-(2-((4aS,5aR)-5,5-дифтор-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид.

Е31 Соединение согласно воплощению Е1 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, выбранное из следующих:

Пример 52: (S)-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид;

Пример 53: (S)-N-(2-((4aS,5aR)-5,5-дифтор-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 54: N-(6-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид;

Пример 55: (R)-N-(7-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропенамид; и

Пример 56: (S)-N-(метил-<sup>13</sup>C-d<sub>3</sub>)-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид.

E32 Соединение согласно воплощению E1 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, выбранное из следующих:

Пример 1: (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид;

Пример 7: (R)-N-метил-N-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид;

Пример 12: (R)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид;

Пример 15: (S)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 16: (S)-N-этил-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид;

Пример 24: (S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид;

Пример 25: (S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-этил-2-морфолинопропанамид;

Пример 46: (S)-N-(7-фтор-6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид; и

Пример 50: (S)-N-метил-N-(7-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид.

E33 Соединение согласно воплощению E32, которое представляет собой (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

E34 Соединение согласно воплощению E32, которое представляет собой (R)-N-метил-N-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

E35 Соединение согласно воплощению E32, которое представляет собой (R)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

E36 Соединение согласно воплощению E32, которое представляет собой (S)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

E37 Соединение согласно воплощению E32, которое представляет собой (S)-N-этил-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид, или его фармацевтически



приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

Е38 Соединение согласно воплощению Е32, которое представляет собой (S)-*N*-(6,7-дифтор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

Е39 Соединение согласно воплощению Е32, которое представляет собой (S)-*N*-(6,7-дифтор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-этил-2-морфолинопропанамид, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

Е40 Соединение согласно воплощению Е32, которое представляет собой (S)-*N*-(7-фтор-6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

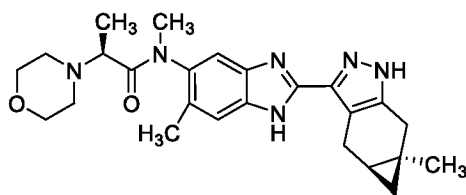
Е41 Соединение согласно воплощению Е32, которое представляет собой (S)-*N*-метил-*N*-(7-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

Е42 Соединение согласно воплощению Е33, которое представляет собой (S)-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид, или его фармацевтически приемлемый сольват.

Е43 Соединение согласно воплощению Е42, которое представляет собой (S)-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид, или его гидрат.

Е44 Соединение согласно воплощению Е43, которое представляет собой дигидрат (S)-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид.

Е45 Соединение согласно воплощению Е33, которое представляет собой



Е46 Кристаллическая форма соединения согласно воплощению Е44.

Е47 Кристаллическая форма согласно воплощению Е46 с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью пиками картины дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD), выбранными из  $6,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $7,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $11,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $11,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $15,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$  и  $17,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ .

Е48 Кристаллическая форма согласно воплощению Е47 с пиками PXRD при  $6,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $11,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $15,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$  и  $17,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ .

Е49 Кристаллическая форма согласно воплощению Е47 с пиками PXRD при  $6,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $7,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $11,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$  и  $11,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ .

Е50 Кристаллическая форма согласно воплощению Е47 с пиками PXRD при  $7,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $11,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $15,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$  и  $17,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ .

Е51 Кристаллическая форма согласно воплощению Е47 с пиками PXRD при  $6,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $7,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $11,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $11,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $15,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$  и  $17,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ .

Е52 Кристаллическая форма согласно воплощению Е46 с пиками PXRD при  $6,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $7,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $11,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $11,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $13,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $15,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $16,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $17,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ,  $18,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$  и  $22,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ .

Краткое описание графических материалов:

Фиг. 1 представляет собой картину PXRD для соединения Примера 1.1 (кристаллическая Форма 1).

Фиг. 2 представляет собой картину PXRD для соединения Примера 1.2a (кристаллическая Форма 2).

Фиг. 3 представляет собой картину PXRD для соединения Примера 1.3 (кристаллическая Форма 3).

Фиг. 4 представляет собой диаграмму ORTEP для соединения Примера 1.4 (кристаллическая Форма 2), изображенную с параметрами смещения с вероятностью 50% и молекулами воды, опущенными для ясности.

Фиг. 5 представляет собой диаграмму ORTEP для соединения Примера 1.4 (кристаллическая Форма 2), изображенную с параметрами смещения с вероятностью 50% и показанными молекулами воды.

Фиг. 6 представляет собой TGA для соединения Примера 1.1 (кристаллическая Форма 1).

Фиг. 7 представляет собой TGA для соединения Примера 1.3 (кристаллическая Форма 3).

В соединении формулы (I):

Алкил означает углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью формулы  $-C_nH_{(2n+1)}$ . Примеры алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил;

Алкилокси означает алкильный заместитель, присоединенный через атом кислорода. Примеры алкилокси включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси;

Циклоалкил означает циклическую углеводородную группу формулы  $-C_nH_{(2n-1)-}$ , содержащую по меньшей мере три атома углерода. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил и циклопентил;

Примеры галогена включают фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I).

Оксо относится к кислороду с двойной связью (=O).

Здесь и далее все ссылки на соединения по изобретению включают соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или многокомпонентные комплексы, или фармацевтически приемлемые сольваты или многокомпонентные комплексы фармацевтически приемлемых солей соединения формулы (I), как более подробно обсуждается ниже.

Предпочтительные соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтически приемлемые сольваты указанных соединений или указанных солей.

Дополнительные предпочтительные соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые сольваты.

Дополнительные предпочтительные соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые гидраты.

Подходящие соли присоединения кислот получают из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат,

бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, 1,5-нафталиндисульфонат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат.

Также могут быть образованы гемисоли кислот, например, гемисульфатные и гемитартратные соли.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что вышеупомянутые соли включают соли, в которых противоион является оптически активным, например, d-лактат, или рацемическим, например, dl-тартрат.

Обзор подходящих солей см. в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) можно получить одним или более из трех способов:

- (1) путем взаимодействия соединения формулы (I) с желаемой кислотой;
- (2) путем удаления кислотолабильной защитной группы из подходящего предшественника соединения формулы (I) с использованием желаемой кислоты; или
- (3) путем превращения одной соли соединения формулы (I) в другую посредством взаимодействия с соответствующей кислотой или с помощью подходящей ионообменной колонки.

Все три взаимодействия обычно проводят в растворе. Полученную соль можно осадить и собрать фильтрованием или можно выделить путем выпаривания растворителя. Степень ионизации в полученном растворе может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах. Термин «сольват» используют здесь для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин «гидрат» используют, когда указанным растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают те, в которых

растворитель кристаллизации может быть замещен изотопами, например D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон и d<sub>6</sub>-DMSO.

Принятая в настоящее время система классификации органических гидратов представляет собой систему, которая определяет гидраты с выделенным сайтом, каналные гидраты или гидраты, координируемые ионом металла, см. Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K.R. Morris (Ed. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995), включенный в настоящий документ в качестве ссылки. Гидраты с выделенным сайтом представляют собой гидраты, в которых молекулы воды отделены от прямого контакта друг с другом за счет вмещающихся органических молекул. В каналных гидратах молекулы воды расположены в каналах кристаллической решетки, где они находятся рядом с другими молекулами воды. В гидратах, координируемых ионом металла, молекулы воды связаны с ионом металла.

Когда растворитель или вода прочно связаны, комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию, не зависящую от влажности. Однако когда растворитель или вода слабо связаны, как в каналных сольватах и гигроскопических соединениях, содержание вода/растворитель будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях нестехиометрия будет нормой.

В объем изобретения также включены многокомпонентные комплексы (кроме солей и сольватов) соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, где лекарственное средство и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Комплексы этого типа включают клатраты (комплексы включения лекарство-хозяин) и сокристаллы. Последние обычно определяют как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных составляющих, которые связаны друг с другом посредством нековалентных взаимодействий, но также могут представлять собой комплекс нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены кристаллизацией из расплава, перекристаллизацией из растворителей или физическим измельчением компонентов вместе, см. Chem Commun, 17, 1889-1896, O. Almarsson and M.J. Zaworotko (2004), включенные в настоящее описание в качестве ссылки. Общий обзор многокомпонентных комплексов см. в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (August 1975), включенной в данное описание в качестве ссылки.

Соединения по изобретению могут существовать в континууме состояний твердого вещества от полностью аморфного до полностью кристаллического. Термин

«аморфный» относится к состоянию, в котором материал не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Обычно такие материалы не дают отчетливых рентгеновских дифрактограмм и, хотя и проявляют свойства твердого вещества, более формально описываются как жидкости. При нагревании происходит изменение свойств твердого вещества на жидкое, что характеризуется изменением состояния, как правило, второго порядка («стеклование»). Термин «кристаллическая» относится к фазе твердого вещества, в которой вещество имеет правильную упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает отчетливую картину дифракции рентгеновских лучей с определенными пиками. Такие вещества при достаточном нагреве также будут проявлять свойства жидкости, но переход от твердого вещества к жидкому характеризуется изменением фаз, как правило, первого порядка («температура плавления»).

Термин «2 тета» или « $2\theta$ » относится к положению пика PXRD в градусах по оси  $x$ . Типичная ошибка, связанная с положением пика PXRD, составляет до плюс/минус  $0,2^\circ 2\theta$  (USP-941).

Соединения по изобретению могут также существовать в мезоморфном состоянии (мезофаза или жидкие кристаллы) при наличии подходящих условий. Мезоморфное состояние является промежуточным между истинным кристаллическим состоянием и истинным жидким состоянием (либо расплавом, либо раствором). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры, описывают как «термотропный», а возникающий при добавлении второго компонента, такого как вода или другой растворитель, описывают как «лиотропный». Соединения, способные образовывать лиотропные мезофазы, описывают как «амфифильные», и они состоят из молекул, обладающих ионными (такими как  $-\text{COO}-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}-\text{K}^+$  или  $-\text{SO}_3-\text{Na}^+$ ) или неионными (такими как  $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$  полярная головная группа). Для получения дополнительной информации см. [Crystals and Polarizing Microscope](#) by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970), включенный в данное описание ссылкой.

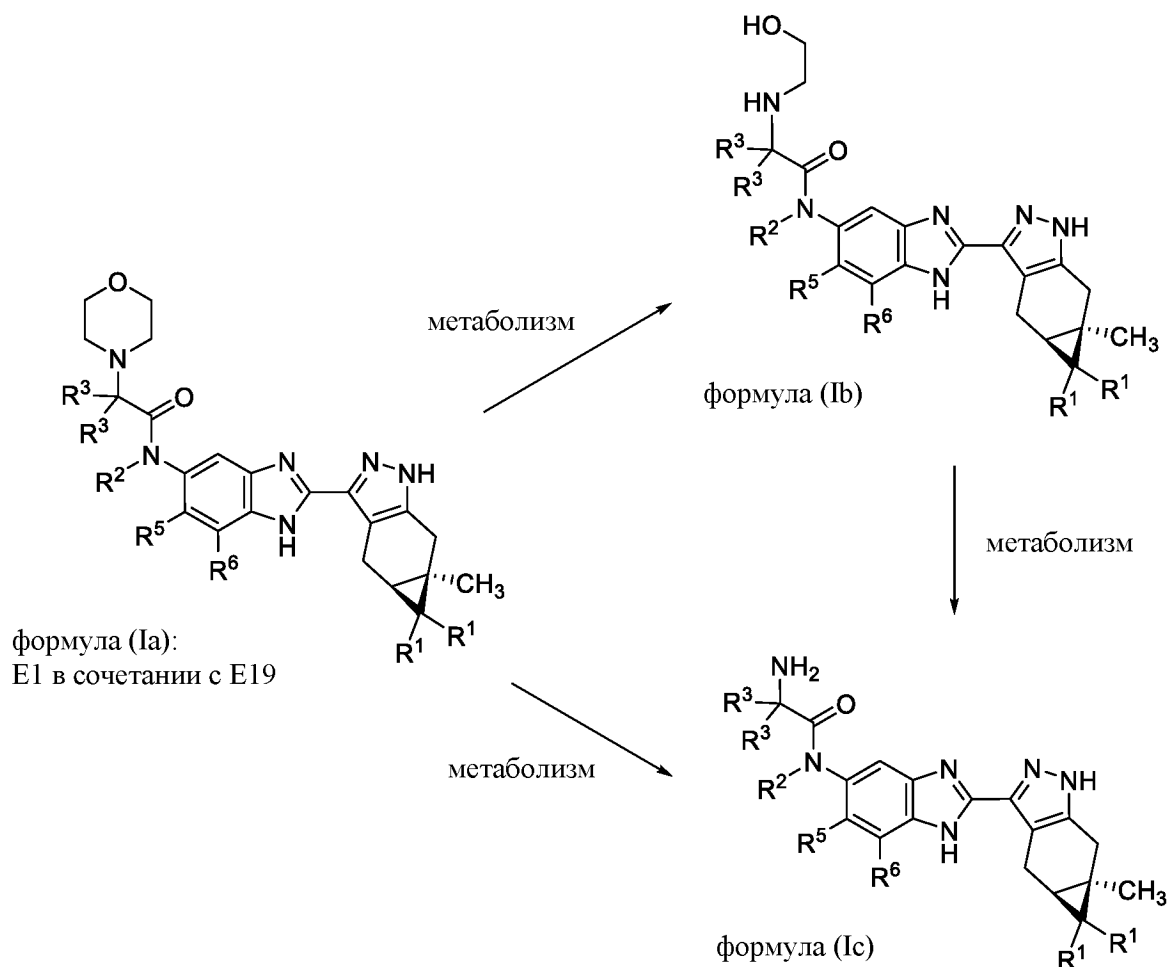
Соединения по изобретению могут быть введены в виде пролекарств. Таким образом, некоторые производные соединений формулы (I), которые сами по себе могут иметь небольшую фармакологическую активность или не иметь ее, могут при введении в организм или на тело превращаться в соединения формулы (I), обладающие желаемой активностью, например, путем гидролитического расщепления. Такие производные

называют «пролекарствами». Дополнительную информацию об использовании пролекарств можно найти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

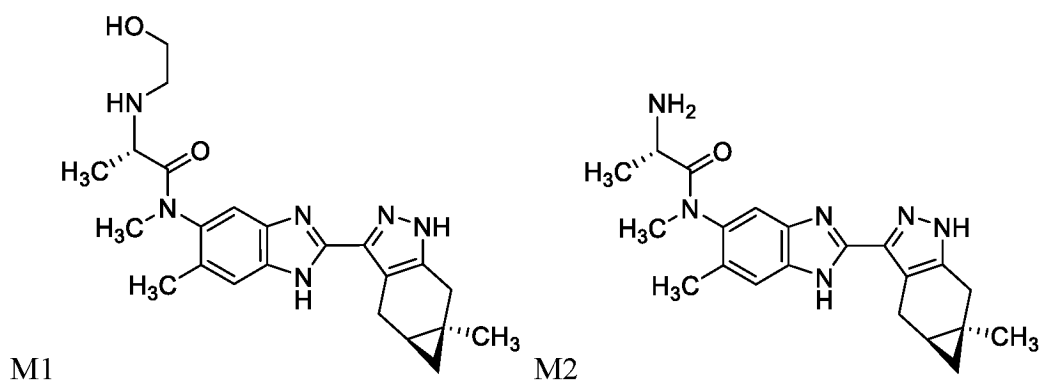
Пролекарства можно, например, получить путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединении формулы (I), некоторыми группировками, известными специалистам в данной области техники как «пролекарственные группировки», как описано, например, в «Design of Prodrugs» Н Bundgaard (Elsevier, 1985).

Примеры пролекарств включают фосфатные пролекарства, такие как дигидро- или диалкил- (например ди-*трет*-бутил-) фосфатные пролекарства. Дополнительные примеры замещающих групп в соответствии с приведенными выше примерами и примеры других типов пролекарств можно найти в вышеупомянутых ссылках.

Также в объем изобретения включены метаболиты соединений формулы (I), то есть соединения, образующиеся *in vivo* при введении лекарственного средства. Примеры метаболитов в соответствии с изобретением включают те, в которых соединение формулы (I) содержит морфолинильную группировку в соответствии с воплощением E19, гидроксилэтиламины формулы (Ib) и амины формулы (Ic), как показано ниже.



Соединения M1 и M2 ниже, метаболиты соединения Примера 1 (Ex1), иллюстрируют этот аспект изобретения и представляют особый интерес.



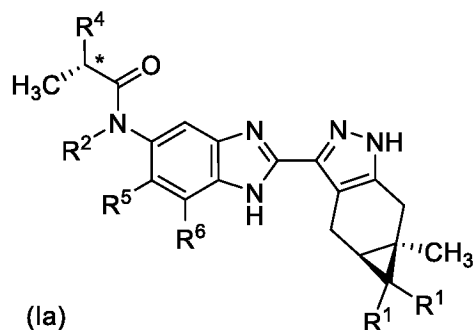
Другие примеры метаболитов в соответствии с изобретением включают:

- (1) гидроксиметил производные ( $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ );
- (2) когда соединение формулы (I) содержит алкоксигруппу, его гидроксипроизводное ( $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкокси} \rightarrow -\text{OH}$ ); и
- (3) когда соединение формулы (I) содержит фенильную группировку, его фенольное производное ( $-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$ ).



Формула (I) содержит асимметрическую циклопропаиндазолильную группировку и является стереоспецифически определенной (как '4aS,5aR' стереоизомер).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что один или более заместителей в формуле (I) могут вводить один или более дополнительных асимметрических центров. Иллюстрацией такого дополнительного асимметрического центра является асимметрический атом углерода соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата указанного соединения или указанной соли согласно воплощению E14, отмеченный звездочкой (\*) в представленной формуле (Ia) ниже:



Соединения по изобретению, содержащие указанные один или более дополнительных асимметрических центров, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров; в объем изобретения включены все такие стереоизомеры (включая эпимеры) соединений по изобретению и смеси двух или более из них.

Обычные методики получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом или, в случае когда соединение формулы (I) содержит кислотную или основную группировку, основанием или кислотой, например 1-фенилэтиламином или винной кислотой. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена хроматографией и/или фракционной кристаллизацией и превращением одного или обоих диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры способами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

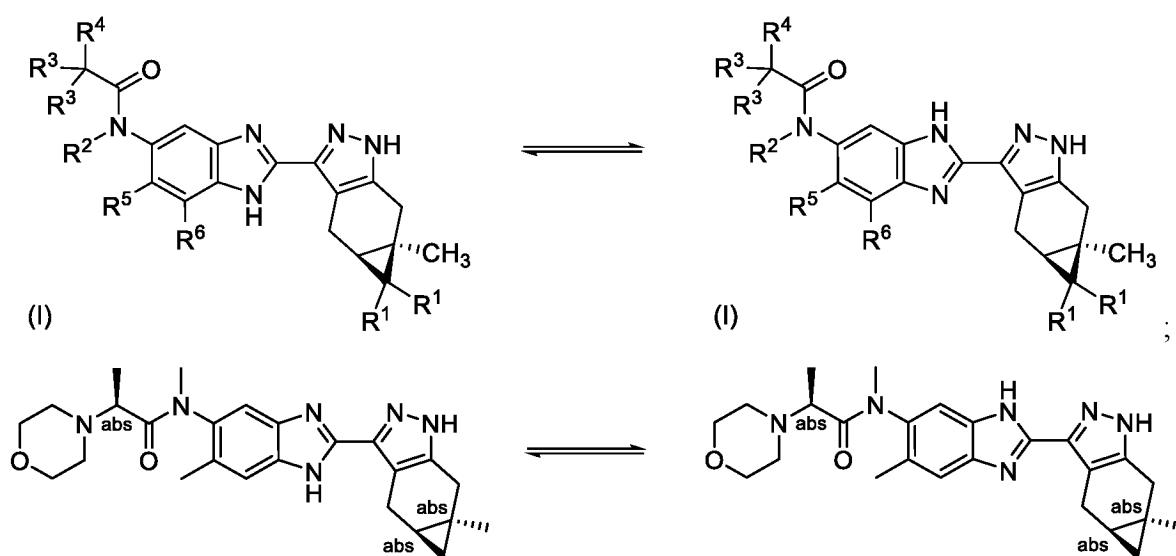
Хиральные соединения по изобретению (и его хиральные предшественники) могут быть получены в энантимерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно ЖХВД, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% по объему изопропанола, обычно от 2% до 20% и от 0 до 5% по объему алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата дает обогащенную смесь.

Можно использовать хиральную хроматографию с использованием суб- и сверхкритических жидкостей. Методы хиральной хроматографии, применимые в некоторых воплощениях настоящего изобретения, известны; см., например, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; *Chromatographic Science Series* (1998), 75 (*Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns*), pp. 223-249, и цитируемые там ссылки.

Смеси стереоизомеров могут быть разделены общепринятыми методиками, известными специалистам в данной области техники; см., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

Когда структурные изомеры взаимопревращаемы через низкий энергетический барьер, может иметь место таутомерная изомерия («таутомерия») и конформационная изомерия.

Таутомерия может принимать форму протонной таутомерии в соединениях формулы (I), как показано ниже в формуле (I) в целом и в Примере 1 в частности, в отношении бензимидазольной группы:



Специалисту в данной области техники понятно, что протонная таутомерия также может иметь место на пиразольном кольце в соединениях формулы (I).

Хотя для краткости соединения формулы (I) представлены здесь в единственной таутомерной форме, все возможные таутомерные формы и их смеси включены в объем изобретения.

Конформационная изомерия представляет собой форму стереоизомерии, при которой изомеры соединения могут превращаться друг в друга исключительно за счет вращения вокруг одинарных связей. Такие изомеры обычно называют конформационными изомерами или конформерами и, в частности, ротамерами. «Ротамерная смесь» или «смесь ротамеров» описывает соединение, существующее как смесь более чем одного из возможных конформационных изомеров. Хотя для краткости соединения формулы (I) изображены в единственной конформационной форме, все возможные конформеры и их смеси включены в объем изобретения.

Объем изобретения включает все кристаллические формы соединений по изобретению, включая рацематы и рацемические смеси (конгломераты). Стереоизомерные конгломераты также можно разделять обычными методами, описанными здесь выше.

Объем изобретения включает все фармацевтически приемлемые меченые изотопами соединения по изобретению, в которых один или более атомов заменены атомами, имеющими такое же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличающиеся от преобладающих в природе атомной массы или массового числа.

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

Некоторые меченые изотопами соединения по изобретению, например соединения, включающие радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях распределения лекарственного вещества и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , особенно полезны для этой цели ввиду простоты их включения и легкости обнаружения. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (D), т.е.  $^2\text{H}$ , может дать определенные терапевтические преимущества, получаемые за счет большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительным. Замещение изотопами, испускающими позитроны, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезным

в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецепторов субстрата.

Меченые изотопами соединения формулы (I), как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в сопровождающих примерах и подготовительных примерах, с использованием соответствующего реагента, меченого изотопом, вместо использовавшегося ранее немеченого реагента.

Также в объем изобретения входят промежуточные соединения, как определено ниже, все соли, сольваты и их комплексы, и все сольваты и комплексы их солей, как определено выше для соединений формулы (I). Изобретение включает все полиморфы вышеупомянутых видов и его кристаллические формы.

При получении соединения формулы (I) в соответствии с изобретением специалист в данной области техники может в обычном порядке выбрать форму промежуточного соединения, которая обеспечивает наилучшее сочетание признаков для этой цели. Такие характеристики включают температуру плавления, растворимость, технологичность и выход промежуточной формы и получаемую легкость, с которой продукт может быть очищен при выделении.

Соединения по изобретению могут быть получены любым способом, известным в данной области техники для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединения по изобретению могут быть получены способами, описанными со ссылкой на схемы, которые следуют ниже, или конкретными способами, описанными в примерах, или аналогичными процессами.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что экспериментальные условия, изложенные в приведенных ниже схемах, иллюстрируют подходящие условия для осуществления показанных превращений, и что может быть необходимо или желательно варьировать точные условия, используемые для получения соединений формулы (I). Кроме того, следует понимать, что может быть необходимо или желательно проводить преобразования в порядке, отличном от порядка, описанного в схемах, или модифицировать одно или более преобразований для получения целевого соединения по изобретению.

Соединения по настоящему изобретению содержат два или более стереогенных центра со стереохимическим обозначением (R) или (S). Специалисту в данной области техники будет понятно, что все синтетические превращения могут быть проведены либо

с энантиобогащенными, либо с рацемическими соединениями, и что повторное разделение до желаемого стереоизомера может иметь место в любой момент синтеза с использованием хорошо известных способов, описанных в настоящем документе и/или известных в данной области техники.

Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что на любой стадии синтеза соединений по изобретению может быть необходимо или желательно защитить одну или более чувствительных групп, чтобы предотвратить нежелательные побочные реакции. В частности, может быть необходимо или желательно защитить гидроксильную, карбоксильную и/или аминогруппу. Защитные группы, используемые при получении соединений по изобретению, могут быть использованы обычным образом; см., например, те, которые описаны в 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Greene and Peter G M Wuts, fifth edition, (John Wiley and Sons, 2014), включенный в настоящий документ посредством ссылки, и, в частности, в главах 2, 5 и 7, соответственно, где также описаны методы удаления таких групп.

В следующих общих процессах, и если не указано иное:

$R^1$ - $R^6$  являются такими, как определено выше для соединения формулы (I);

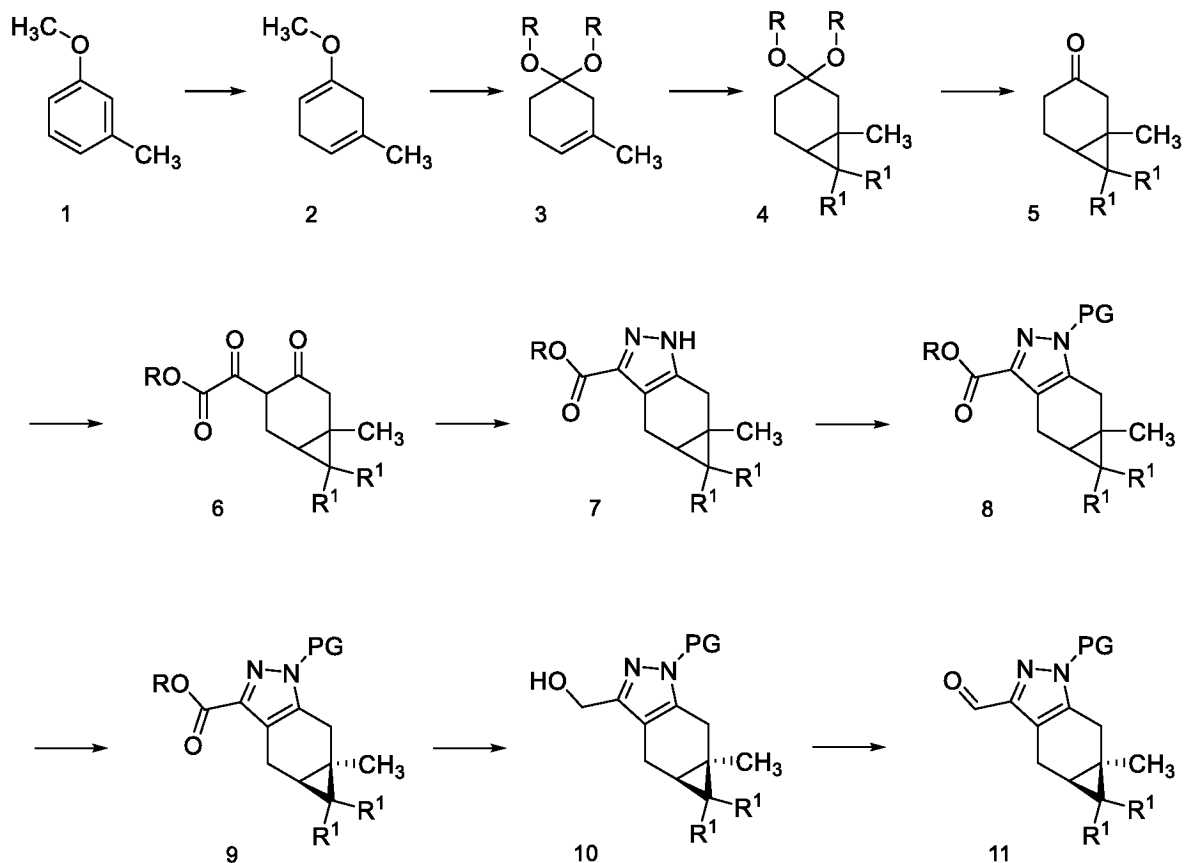
R представляет собой алкил, такой как этил, или в случае формул 3 и 4 два R могут быть взяты вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, с образованием циклического ацеталя;

PG представляет собой подходящую аминозащитную группу, такую как защитные группы силиловый эфир (например SEM), алкоксикарбонил (например BOC), ацетил (Ac), бензил (например PMB) или дигидропиран (DHP); и

X представляет собой F или Cl.

Замещенный пиразол формулы 11 может быть получен как показано на Схеме 1.

#### **Схема 1**



Соединение 1 (3-метокситолуол) может быть восстановлено до соответствующего 1,4-диенового Соединения 2 восстановлением по Берчу (Mander, L. N. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. and Fleming, I., Ed.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 8, pp. 489-521), с использованием щелочного металла, такого как Li или Na, в жидком аммиаке при температурах ниже  $-30^{\circ}\text{C}$ .

Получение олефинового ацетала формулы 3 из 1,4-диенового Соединения 2 может происходить в условиях каталитической кислоты, например, с использованием pTSA или CSA, в присутствии алкильных первичных спиртов, таких как MeOH или EtOH, или диола, такого как этиленгликоль, с растворителем или без него, например DCM или другим апротонным растворителем, при температуре от 0 до  $100^{\circ}\text{C}$ , например от 0 до  $25^{\circ}\text{C}$ .

Превращение олефина формулы 3 в циклопропан формулы 4 может происходить посредством присоединения дигалогенкарбена или циклопропанирования Симмонса-Смита (Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Simmons-Smith Cyclopropanation Reaction*. *Org. React.* **2001**, 58, p 1-415).

Снятие защиты с ацетала формулы 4 с получением кетона формулы 5 может быть осуществлено в кислых условиях, например, с использованием HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или органической кислоты, такой как pTSA, в смеси воды и растворителя, такого как THF.

Получение дикетона формулы 6 может быть достигнуто реакцией кетона формулы 5 с: 1) диалкилоксалатом и 1-3 эквивалентами сильного основания, такого как LDA, LiHMDS или KOtBu, в полярном апротонном растворителе, таком как THF, при температуре от -78°C до 25°C; или 2) с алкоксидом в соответствующем спиртовом растворителе (например EtONa в этаноле) при температуре от 0°C до температуры флегмообразования.

Конденсация дикетона формулы 6 с гидразином или гидразингидратом в протонном растворителе, таком как MeOH или EtOH, при температуре от 25°C до температуры флегмообразования может дать пиразол формулы 7. Гидразиновая соль, такая как соль HCl, также может быть использована вместе с соответствующим молярным эквивалентом неорганического (например, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) или органического (например, Et<sub>3</sub>N или iPr<sub>2</sub>NEt) основания.

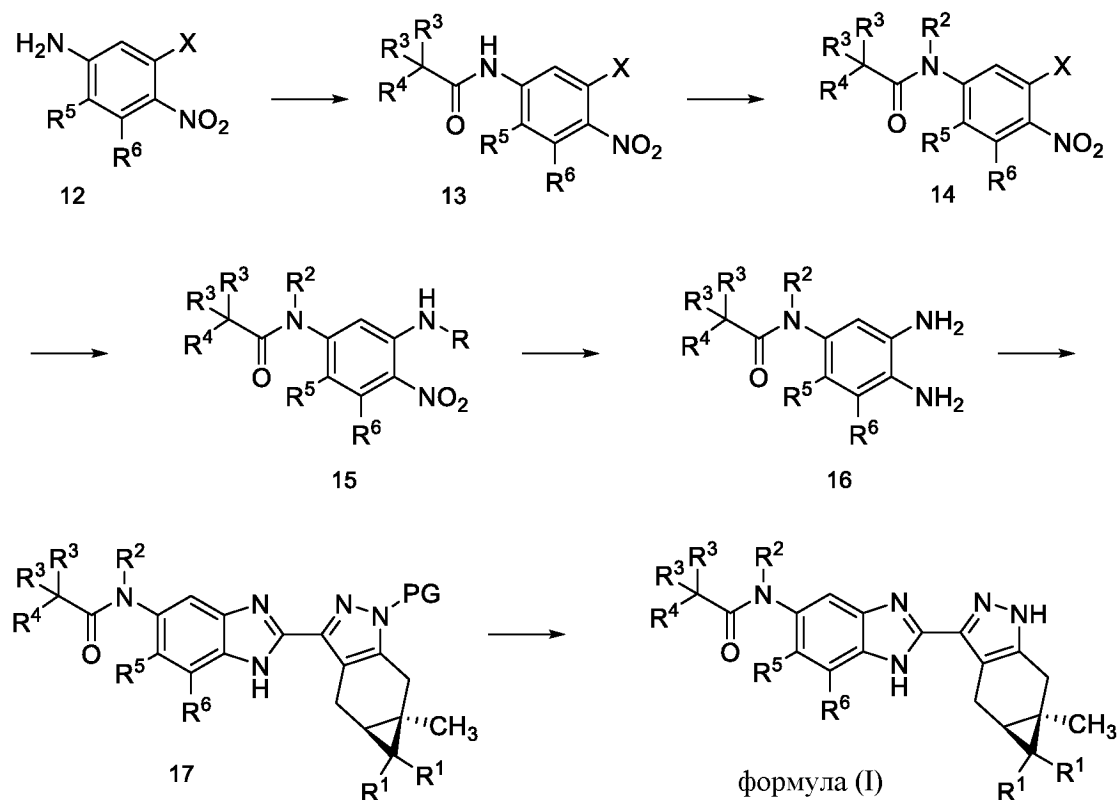
Защита пиразола формулы 7 может быть выполнена с помощью SEM-Cl, DHP или другой подходящей защитной группы с получением пиразола формулы 8, разделение которого для получения соответствующего энантиомера формулы 9 может быть выполнено методом сверхкритической флюидной хроматографии с использованием хиральной твердой фазы.

Восстановление сложного эфира формулы 9 до спирта формулы 10 можно проводить с использованием ЛАН в апротонном растворителе, таком как THF, при температуре от 0°C до температуры флегмообразования.

Окисление спирта формулы 10 до альдегида формулы 11 можно осуществить: 1) с использованием агента, такого как PCC, PDC или MnO<sub>2</sub>, в апротонном растворителе; или 2) путем катализа, например с использованием TEMPO/bleach и TPAP/NMO (Caron, S., Dugger, R.W., Gut Ruggeri, S., Ragan, J.A., Brown Ripin, D.H., Chem. Rev. 2006, 106, 2943-2989) или условий окисления по Сверну.

Соединение формулы (I) может быть получено как показано на Схеме 2, где R представляет собой H или PG.

## Схема 2



4-Нитроанилин формулы 12 может быть ацилирован с получением амида формулы 13 с карбоновой кислотой с использованием стандартных реагентов амидного сочетания, таких как EDCI, HATU, HBTU или T3P; или путем взаимодействия с альтернативным ацилирующим агентом, таким как хлорангидрид или ацилимидазол, в растворителе, таком как DCM или DMF, в присутствии органического основания, такого как Et<sub>3</sub>N, при температуре от 0°C до температуры флегмообразования.

Алкилирование амида формулы 13 с получением амида формулы 14 может быть осуществлено с помощью алкилирующего агента, такого как алкилгалогенид или тозилат, в присутствии основания, такого как KOtBu или LiHMDS, в полярном апротонном растворителе, таком как DMF или THF.

Нитроанилин формулы 15 может быть получен путем замещения X в соединении формулы 14 азотсодержащим нуклеофилом, таким как аммиак или бензил или замещенный бензиламин, при температуре от 25 до 100°C, либо в чистом виде, либо в растворителе, таком как DMF или THF.

Восстановление нитроанилина формулы 15 (при необходимости с сопутствующим снятием защиты) можно проводить в условиях гидрирования с Pd катализатором, таким как 10% Pd/C при 1-3 атм H<sub>2</sub>, в спиртовом растворителе, таком как MeOH или EtOH, при температуре от 20 до 60°C с получением *орто*-диаминов формулы



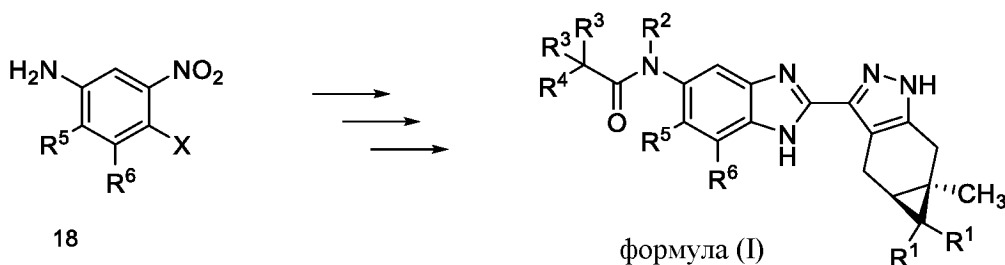
16. Альтернативно, когда R представляет собой H, восстановление нитрогруппы может быть осуществлено с использованием металла, такого как Zn или Fe, в AcOH при температуре от 20 до 100°C.

Диамин формулы 16 может быть конденсирован с альдегидом формулы 11 в полярном растворителе, таком как DMF, с 2-5 экв. DMSO, с окислителем, таким как Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, при температуре от 90 до 150°C с образованием бензимидазола формулы 17. Альтернативно, конденсация соединений формулы 16 и 11 может быть осуществлена в присутствии водного NaHSO<sub>3</sub> и EtOH или другого спиртового растворителя при температуре от 60°C до температуры флегмообразования.

Удаление защитной группы в соединении формулы 17 с получением соответствующего соединения формулы (I) можно проводить в условиях, хорошо известных специалисту в данной области техники. Например, когда PG представляет собой SEM, защитная группа может быть удалена с использованием TFA в DCM, возможно с добавлением Et<sub>3</sub>SiH.

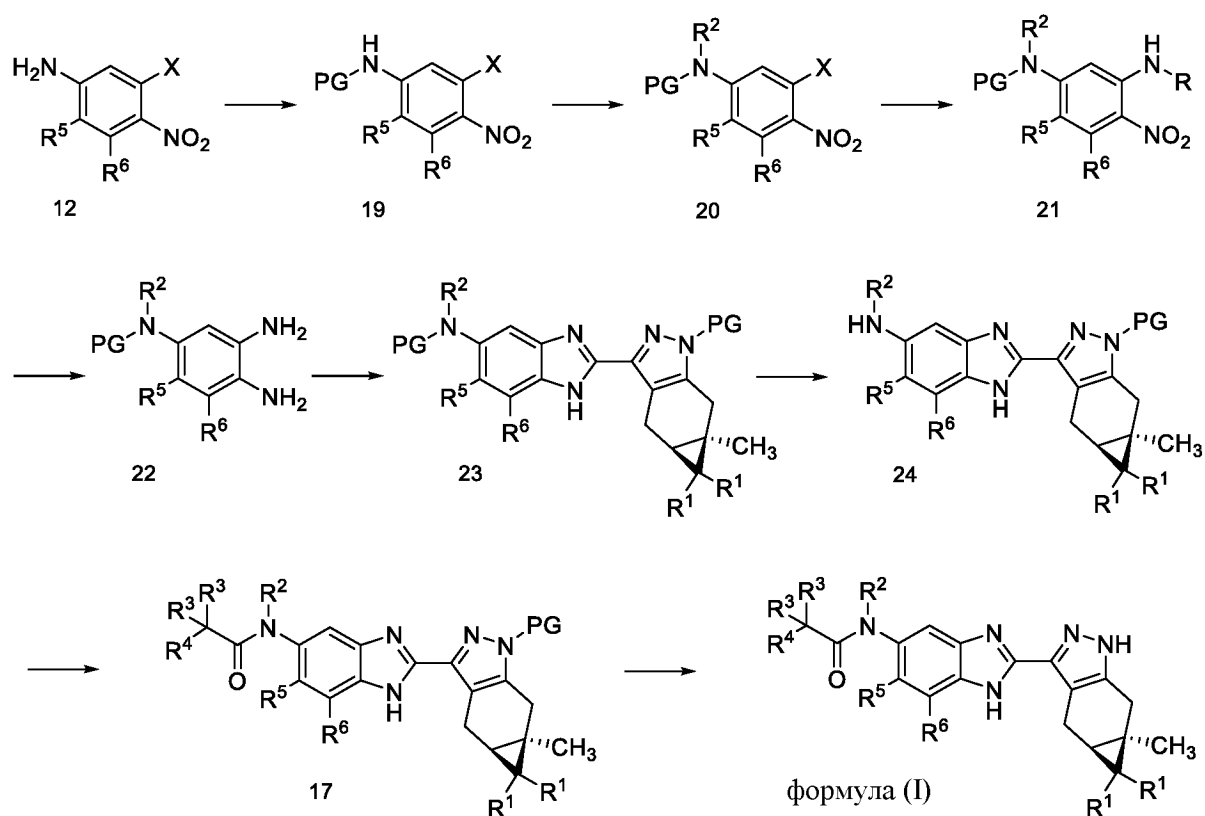
Способами, непосредственно соответствующими описанным на Схеме 2, соединение формулы (I) также можно получить из 3-нитроанилина формулы 18 согласно Схеме 3.

**Схема 3**



Соединение формулы (I) может также быть синтезировано согласно Схеме 4, где R представляет собой H или PG.

**Схема 4**



4-Нитроанилин формулы 12 может быть N-защищенным соответствующей защитной группой, такой как BOC или Ac, с получением соединения формулы 19, которое, в свою очередь, может быть N-алкилировано алкилгалогенидом, как описано на Схеме 2 выше для получения соединения формулы 14, с получением соединения формулы 20.

Соединение формулы 20 может быть замещено в условиях ароматического нуклеофильного замещения с получением соединения формулы 21; которое, в свою очередь, может быть восстановлено, например, в условиях, описанных выше на Схеме 2 для получения соединения формулы 16, с получением диамина формулы 22; и диамин, наконец, конденсируют с альдегидом формулы 11 с получением ортогонально защищенного соединения формулы 23.

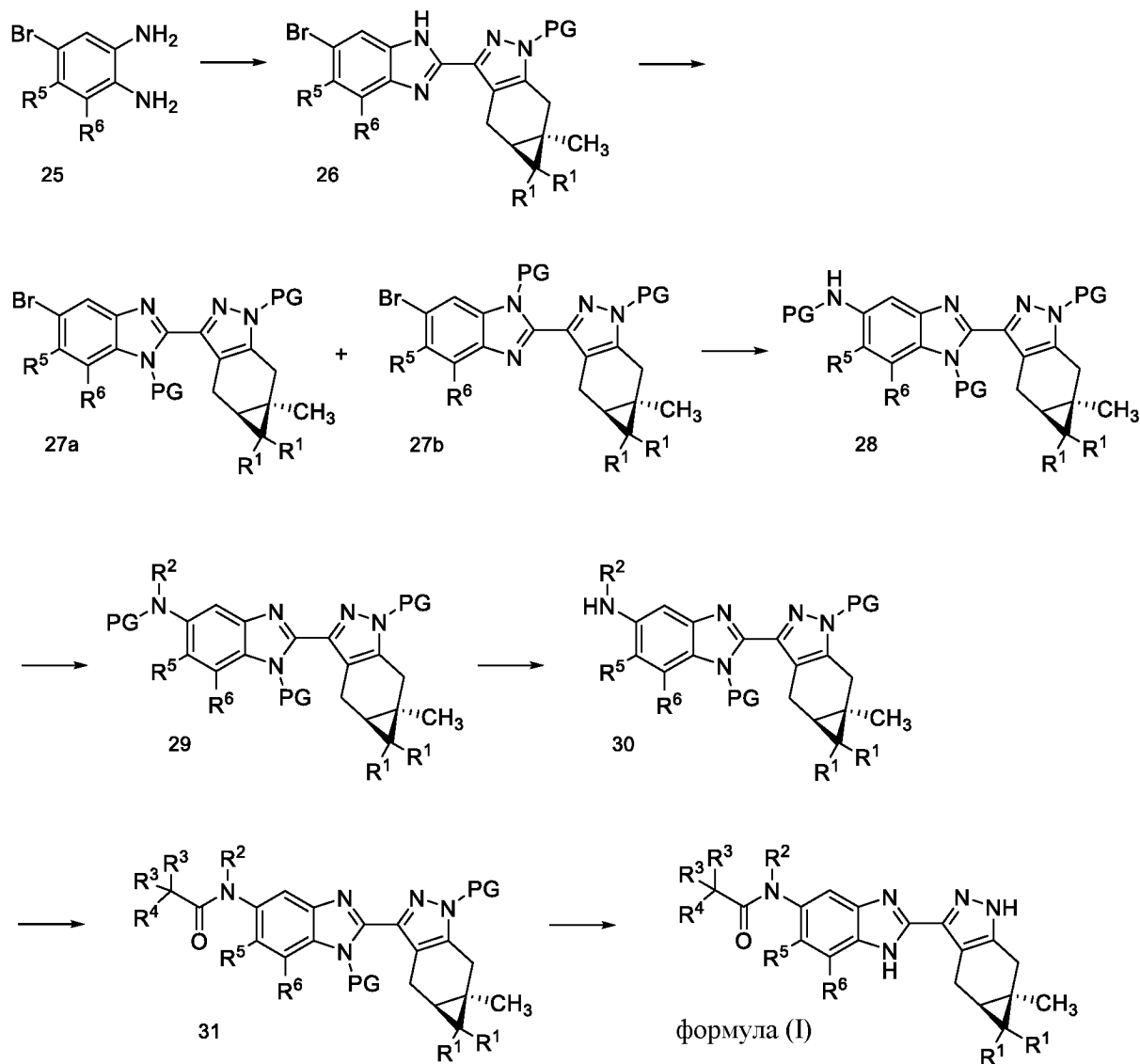
Селективное снятие защиты с анилин-защитной группы соединения формулы 23 с получением анилина формулы 24 может быть достигнуто путем взаимодействия с  $ZnBr_2$  или TMSOTf (PG представляет собой BOC) в неполярном растворителе, таком как DCM; или путем щелочного гидролиза с водн. NaOH или KOH в MeOH или EtOH при кипячении с обратным холодильником (PG представляет собой Ac).

Анилин формулы 24 может быть ацилирован в условиях, описанных выше на Схеме 2 для получения бензимидазола формулы 17, с последующим снятием защиты с

данного бензимидазола с получением соединения формулы (I) в условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как описанные на Схеме 2 для получения соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) могут также быть синтезированы согласно Схеме 5.

### Схема 5



1-Бром-3,4-диаминобензол формулы 25 может быть конденсирован с альдегидом формулы 11 в условиях, описанных на Схеме 2 для получения соединения формулы 17, с получением бензимидазола формулы 26, который, в свою очередь, может быть защищен путем взаимодействия с SEM-Cl в апротонном растворителе, таком как THF или DMF, с основанием, таким как NaH, KOtBu или LiHMDS, при температуре от -78°C до 60°C с получением смеси региоизомеров формул 27a и 27b. Соединение формулы 27b может быть выделено из нее общепринятыми методиками.

Хотя описание последующих превращений сделано со ссылкой на формулу 27b, специалисту в данной области техники будет понятно, что:

1) смесь региоизомеров формул 27a и 27b может быть использована в окончательном получении соединения формулы (I) (что приводит к получению соответствующих пар региоизомеров формул 29, 30 и 31); и

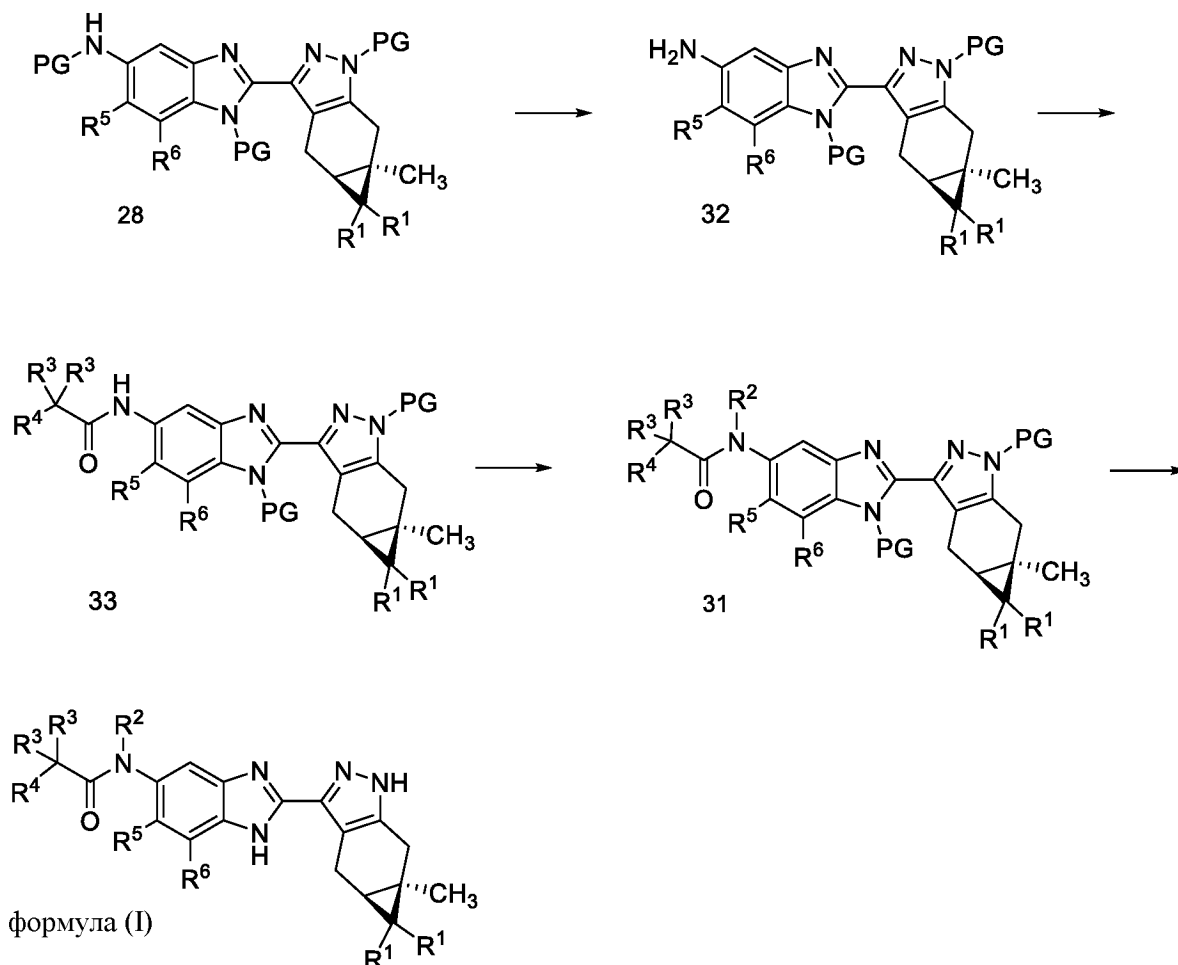
2) региоизомеры соединений формулы 29, 30 или 31 также могут быть выделены с помощью обычных методов и использованы для окончательного получения соединения формулы (I).

Катализируемое переходным металлом перекрестное сочетание соединения формулы 27b с амин-защищенным производным, таким как *трет*-бутилкарбамат, также известное как сочетание Бухвальда/Хартвига, обеспечивает защищенный анилин формулы 28. Реакция перекрестного сочетания может катализироваться металлом Pd или Cu и соответствующими лигандами, и ее выполняют в растворителях, таких как толуол, *трет*-амиловый спирт или 1,4-диоксан; с рядом оснований, включая Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiHMDS, NaOtBu и KOtBu; и при температуре от 20 до 120°C.

Защищенный анилин формулы 28 может быть алкилирован как описано на Схеме 2 для получения соединения формулы 14, с получением соединения формулы 29. Последующие стадии снятия защиты с получением соединения формулы 30, ацилирование с получением соединения формулы 31 и окончательное снятие защиты с получением соединения формулы (I) могут быть осуществлены в обычных условиях, таких как описанные на Схеме 4 для получения, соответственно, соединений формул 24, 17 и (I).

Соединение формулы (I) также можно синтезировать в соответствии со Схемой 6.

#### **Схема 6**

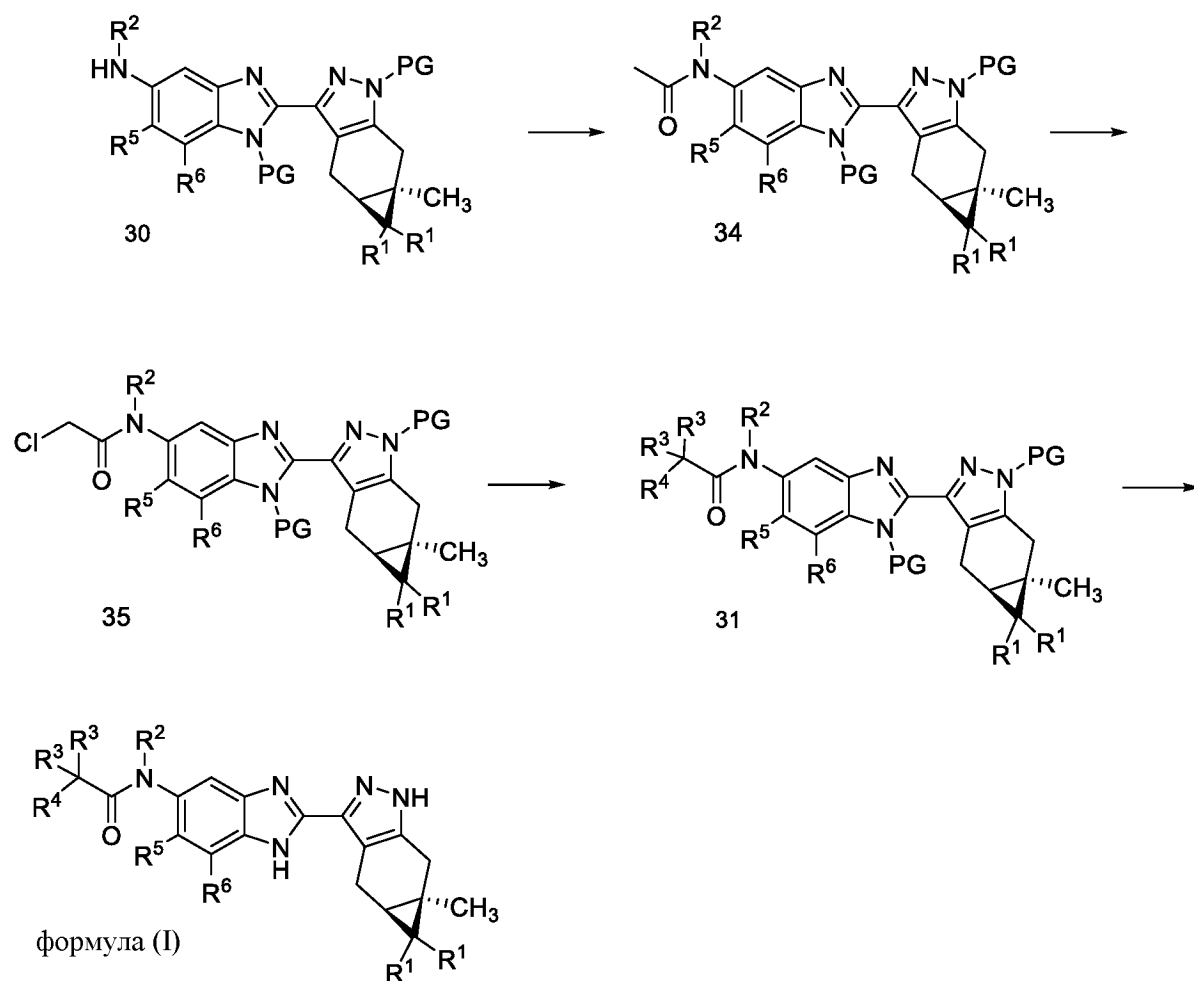


С соединения формулы 28 может быть снята защита в условиях, описанных на Схеме 5 для получения соединения формулы 30, с получением анилина формулы 32, который может быть ацилирован в условиях, описанных на Схеме 2 для получения бензимидазола формулы 17, с получением амида формулы 33.

Амид формулы 33 может быть N-алкилирован с получением соединения формулы 31, а затем подвергнут снятию защиты с образованием соединения формулы (I) в обычных условиях, таких как описано на Схеме 2, соответственно, для получения соединений формул 14 и (I).

Соединение формулы (I), где  $R^4$  представляет собой морфолиниловый заместитель, также может быть синтезировано в соответствии со Схемой 7.

#### Схема 7



Анилин формулы 30 может быть ацилирован путем использования ацетилхлорида или уксусного ангидрида, в чистом виде или в апротонном растворителе, таком как DCM, с органическим основанием, таким как Et<sub>3</sub>N, при температуре от -20 до 60°C с получением *N*-ацетил-соединения формулы 34.

Соединение формулы 34 можно обработать сильным основанием, таким как LDA, в апротонном растворителе, таком как THF, с последующим хлорированием реагентом, таким как бензолсульфонилхлорид, с получением α-хлорамида формулы 35.

Амид формулы 35 может быть превращен в соответствующий морфолин в апротонном растворителе, таком как DMF или MeCN, в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, и с добавлением NaI, с получением соединения формулы 31, которое может быть подвергнуто снятию защиты с получением соединения формулы (I) в обычных условиях, таких как описано на Схеме 2 для получения соединения формулы (I).

Соединение формулы (I) может быть преобразовано в альтернативное соединение формулы (I) посредством взаимных превращений функциональных групп, хорошо

известных специалистам в данной области техники. Например, когда R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup> представляет собой галоген, такой как Br или Cl, возможно дополнительное преобразование с использованием методов синтеза, таких как реакции сочетания, опосредованные переходными металлами, включая кросс-сочетания Сузуки и Бухвальда/Хартвига, цианирование и борилирование, среди прочих реакций, для управления замещением в этих положениях.

Соединения формул 1, 12, 18 и 25 могут быть приобретены из коммерческих источников, получены по аналогии с описанными в литературе методами или получены способами, описанными в Экспериментальном разделе ниже, или их вариантами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Все новые способы получения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и соответствующих новых промежуточных соединений, используемых в них, образуют дополнительные аспекты настоящего изобретения.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, могут быть введены в аморфной или кристаллической форме или могут существовать в континууме состояний твердого вещества в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Они могут быть получены, например, в виде блоков, порошков или пленок твердого вещества такими способами, как осаждение, кристаллизация, лиофильная сушка, распылительная сушка или испарительная сушка. Для этой цели можно использовать микроволновую или радиочастотную сушку.

Соединения по изобретению могут быть введены любым подходящим способом в виде фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути, и в дозе, эффективной для предназначенного лечения. Как правило, их вводят в виде препарата в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Термин «эксципиент» используют в данном документе для описания любого ингредиента, кроме соединения(й) по изобретению. Выбор эксципиента будет в значительной степени зависеть от таких факторов, как способ введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Способы введения соединений по изобретению включают пероральное, парентеральное, местное, ректальное, вагинальное, глазное и ушное введение.

Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение по изобретению попадает в желудочно-кишечный тракт, или трансбуккальное или

сублингвальное введение, так что соединение попадает в кровоток непосредственно из полости рта.

Парентеральное введение может включать инъекцию соединения по изобретению в кровоток, мышцу или внутренний орган, где инъекция может быть внутривенной, внутриартериальной, внутрибрюшинной, подоболочечной, внутрижелудочковой, внутриуретральной, интрастеральной, внутрочерепной, внутримышечной или подкожной. Для парентерального введения могут быть использованы игольные (включая микроиглы) инъекторы, безыгольные инъекторы и инфузионные методики.

Местное введение является предпочтительным и включает:

введение в кожу, ноготь, волосы, коготь, копыта, слизистую оболочку;

кожное или трансдермальное введение;

интраназальное введение или введение посредством ингаляции;

ректальное или вагинальное введение; и

введение непосредственно в глаз или ухо.

Термин «чрескожное введение» относится к диффузии соединения по изобретению через барьер кожи, ногтя, волос, когтя или копыта, получаемой в результате местного введения или другого нанесения композиции. Трансдермальная доставка включает доставку через любую часть кожи, ногтя, волоса, когтя или копыта и абсорбцию или проникновение через остальную часть.

Местное введение соединения по изобретению может привести к распределению соединения, ограниченному кожей и окружающими тканями, или, когда соединение выводится из области введения кровотоком, может привести к системному воздействию соединения по изобретению. Предпочтительно местное введение соединения по изобретению приводит к распределению соединения, ограниченному кожей и окружающими тканями. Если происходит системное воздействие соединения по изобретению, предпочтительно соединение быстро метаболизируется, так что системное воздействие соединения по изобретению сводится к минимуму. Сведение к минимуму системного воздействия может уменьшить нежелательные биологические эффекты (т.е. побочные эффекты).

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по изобретению, и способы их получения очевидны специалистам в данной области



техники. Такие композиции и способы получения можно найти, например, в “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Фармацевтические композиции обычно готовят путем смешивания соединения по изобретению и одного или более эксципиентов. Эксципиенты включают такие вещества, как углеводы, воски, растворимые в воде и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, вода, буферы, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, смачивающие вещества, смазывающие вещества, эмульгаторы, суспендирующие вещества, консерванты, антиоксиданты, непрозрачные агенты, скользящие агенты, технологические добавки, красители, подсластители, отдушки, ароматизаторы и т.п. Растворители могут включать воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, ПЭГ400, ПЭГ300) и их смеси. Эксципиент(ы) выбирают для облегчения производства или применения фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции могут быть получены путем обычного растворения и смешивания. Например, соединение по изобретению может быть растворено в растворителе в присутствии одного или более эксципиентов, описанных выше. Скорость растворения плохо растворимых в воде соединений может быть повышена применением высушенной распылением дисперсией, такой как описано Takeuchi, H., et al. в “Enhancement of the dissolution rate of poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants” J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987); и US 2002/009494, включенных в данное описание посредством ссылки.

Твердые лекарственные формы для перорального введения соединений по изобретению включают, например, таблетки, твердые или мягкие капсулы, пастилки, гранулы или порошки, содержащие по меньшей мере одно соединение по изобретению. В таких твердых лекарственных формах соединение по изобретению обычно объединено с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Твердые лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки и капсулы, могут быть приготовлены с кишечнорастворимыми покрытиями.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений по изобретению включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники (например, вода). Такие композиции также

могут содержать эксципиенты, такие как смачивающие, эмульгирующие, суспендирующие, ароматизирующие (например, подсластители) и/или отдушки.

Парентеральные композиции соединений по изобретению обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферы (предпочтительно забуферивающие до рН от 3 до 9). Композиции для парентерального введения также могут представлять собой стерильные неводные растворы или высушенные (например, лиофилизированные) формы для введения при восстановлении подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Фармацевтические композиции для местного или трансдермального введения соединения по изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, суппозитории, порошки, растворы, спреи, капли, ингалянты и пластыри. Соединение по изобретению смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемыми для местного применения носителями и любыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Соединения, которые являются летучими, могут потребовать смешивания с составляющими агентами или с упаковочными материалами для обеспечения надлежащей дозы доставки. Соединения по изобретению, которые имеют плохую проницаемость через кожу, могут потребовать одного или более усилителей проницаемости, тогда как для соединений, быстро всасывающихся через кожу, может потребоваться состав с замедляющими всасывание агентами или барьерами.

Термин «фармацевтически приемлемый для местного применения носитель» относится к среде-носителю, подходящей для местного применения, которая обеспечивает доставку соответствующего количества соединения по изобретению, такой как неактивная жидкость или кремовый носитель, способные суспендировать или растворять соединение. Специалисту в данной области техники будет понятно, что этот термин также включает носитель, одобренный для применения в косметике для местного применения.

Термины «усилитель проницаемости» означают увеличение проницаемости кожи, ногтей, волос, когтей или копыт для соединения по изобретению, с тем чтобы увеличить скорость и степень проникновения соединения. Повышенное проникновение можно наблюдать, например, путем измерения скорости диффузии лекарственного средства через кожу животного или человека, ноготь, волосы, коготь или копыто с использованием аппарата с диффузионной ячейкой. Диффузионная ячейка описана в

Merritt et al. Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J of Controlled Release, 1 (1984) pp. 161-162.

Мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, суппозитории, порошки, растворы, спреи, капли, ингаляторы и пластыри для местного применения могут содержать, помимо соединения по изобретению, один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как животные или растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк, оксид цинка, консерванты, антиоксиданты, отдушки, эмульгаторы, красители, инертные наполнители, антираздражающие вещества, усилители клейкости, отдушки, замутнители, антиоксиданты, желирующие агенты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, смягчающие вещества, красители, консерванты, буферные агенты, усилители проницаемости. Такие эксципиенты не должны мешать эффективности биологической активности действующего вещества и не должны оказывать вредного воздействия на эпителиальные клетки или их функцию.

Трансдермальное введение может быть осуществлено с помощью трансдермального пластыря. Трансдермальный пластырь может быть типа «резервуар и пористая мембрана» или использовать «матриксную систему».

Растворимость соединений по изобретению, используемых при получении фармацевтической композиции, может быть увеличена благодаря применению соответствующих методов приготовления, таких как включение агентов, повышающих растворимость.

Фармацевтическая композиция может быть изготовлена таким образом, чтобы обеспечить немедленное и/или модифицированное высвобождение. Удобным образом, соединения по изобретению изготавливают в виде композиций для немедленного высвобождения.

Композиции с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, направленное и запрограммированное высвобождение. Таким образом, соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантируемого депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких композиций включают микросферы поли(dl-молочной-согликолевой)кислоты (PGLA).

Соединения по изобретению могут быть объединены с растворимыми макромолекулярными соединениями, такими как циклодекстрин и подходящие его производные или полимеры, содержащие полиэтиленгликоль, для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскирования вкуса, биодоступности и/или стабильности для применения в любом из вышеупомянутых способов введения.

Для введения пациентам-людям общая суточная доза соединений по изобретению обычно находится в диапазоне от 1 мг до 10 г, например от 60 мг до 6 г, например от 100 мг до 1,5 г, в зависимости от способа введения и эффективности. Например, для введения может потребоваться общая суточная доза от 200 мг до 1 г, например от 250 мг до 750 мг. Общая суточная доза может быть введена однократно или в несколько приемов и может, по усмотрению врача, выходить за пределы типичного диапазона, указанного в настоящем документе. Эти дозировки основаны на средней массе человека примерно от 60 кг до 70 кг. Врач без труда сможет определить дозы для субъектов, масса которых выходит за пределы этого диапазона, таких как младенцы и пожилые люди.

Как отмечено выше, соединения по изобретению являются полезными, поскольку они проявляют фармакологическую активность у животных, т.е. ингибируют ИТК. В частности, соединения по изобретению предназначены для использования в лечении расстройств, при которых показан ингибитор ИТК.

Предпочтительно животное представляет собой млекопитающее, более предпочтительно человека.

Предпочтительно соединение по изобретению также ингибирует TRKA.

В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение по изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение по изобретению для применения в лечении расстройств, при которых показан ингибитор ИТК.

В дополнительном аспекте изобретения предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения расстройств, при которых показан ингибитор ИТК.

В дополнительном аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства у животного (предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека), при котором показан ингибитор ИТК, включающий введение указанному животному терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

Расстройства или состояния, при которых показан ингибитор ИТК, включают воспалительные, аутоиммунные, дерматологические, глазные, респираторные, суставные, сердечно-сосудистые и нейровоспалительные заболевания. Специалисту в данной области техники будет понятно, что данное заболевание, расстройство или состояние может подпадать под более чем одну из вышеперечисленных категорий.

В частности, расстройства или состояния, при которых показан ингибитор ИТК, включают:

воспалительные заболевания, такие как аллергический конъюнктивит, целиакия, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит, микроскопический колит (например, коллагеновый колит или лимфоцитарный колит), диверсионный колит, болезнь Бехчета и неклассифицированный колит), нефрит, ретинит, ретинопатия, миозит, васкулит, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера, артериит, склерозирующий холангит и эозинофильный эзофагит;

аутоиммунные заболевания, такие как волчаночный нефрит, аутоиммунный гепатит, тяжелая миастения, синдром Гийена-Барре и болезнь Грейвса;

глазные заболевания или состояния, в том числе аутоиммунные заболевания глаз, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, неинфекционный увеит (например, увеит, связанный с болезнью Бехчета и вызванный линзами увеит), кератит (например, герпетический кератит и конический кератит), дистрофия эпителия роговицы, кератолейкома, глазной пемфигоид, язва Мурена, склерит, ретинит, ретинопатия, офтальмопатия Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, сухой кератоконъюнктивит (сухой глаз), фликтена, иридоциклит, саркоидоз, эндокринная офтальмопатия, симпатический офталмит, аллергический конъюнктивит и неоваскуляризация глаза;

дерматологические состояния, такие как экзема (например, хроническая и дисгидротическая экзема), хронический зуд, дерматит (например, atopический, раздражающий контактный, аллергический контактный, профессиональный, периоральный, застойный, нуммулярный, себорейный, ксеротический, веко-пеленочный и дерматит кистей рук), витилиго, очаговая алопеция, зуд (например, хронический идиопатический зуд), псориаз (например, бляшечный, каплевидный, обратный, пустулезный, ногтевой, изгибно-ладонно-подошвенный, лицевой или эритродермический псориаз), склеродермия, пузырьчатка, дерматомиозит, нейродермит, гиперемия кожи, крапивница, кожная эритематозная красная волчанка (например, острая

кожная волчанка (острая кожная волчанка), подострая кожная волчанка (подострая волчанка) и хроническая кожная волчанка (дискоидная волчанка)), келоид, солнечные ожоги, гипертрофический рубец, идиопатическая тромбоцитопеническая тромбоцитическая пурпура (также известная как геморрагическая пурпура (ИТР)), ихтиоз (например, вульгарный ихтиоз), эпидермальная гиперплазия, акне, красный плоский лишай, склеротический лишай, розацеа, буллезный эпидермолиз, интертриго, фолликулярный кератоз, крапивница (например, хроническая спонтанная крапивница, хроническая идиопатическая крапивница, хроническая физическая крапивница), контагиозный моллюск, синдром Нетертона, синдром Фогта-Коянаги-Харада, синдром Свита, белый лишай, вульвовагинит, невус/невусы Саттона, поствоспалительная гипопигментация, старческая лейкодерма, химическая/лекарственная лейкодерма, ладонно-подошвенный пустулез, пемфигоид и гнойный гидраденит;

респираторные заболевания, такие как ринит (например, аллергический и круглогодичный ринит), ринорея, заложенность носа, воспаление носа, астма (например, хроническая астма, застарелая астма, поздняя астма, бронхиальная астма, аллергическая астма, наследственная астма, приобретенная астма и пылевая астма), хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), хроническая и острая бронхоконстрикция, хронический бронхит, эмфизема легких, хроническая эозинофильная пневмония, острое повреждение легких (ACI), респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), заболевание легочных сосудов (PVD), легочная артериальная гипертензия (PAH), бронхоэктазы, синусит, саркоидоз легких и силикоз;

заболевания суставов, такие как артрит (например, остеоартрит, а также псориатический, ревматоидный, ювенильный и подагрический артрит), спондилоартропатия (например, реактивный артрит (также известный как синдром Рейтера) и аксиальный спондилоартрит (включая анкилозирующий спондилоартрит)), воспаление хряща, дегенерация кости и болезнь Стилла;

сердечно-сосудистые и метаболические нарушения, такие как сахарный диабет (1 типа и 2 типа), диабетическая невропатия, кахексия и глютенная энтеропатия; и

нейровоспалительные расстройства, такие как волчанка (например, ЦНС, системная и дискоидная волчанка), диабетическая невропатия и рассеянный склероз.

Аллергический контактный дерматит (ACD) представляет собой контактный дерматит, характеризующийся аллергической реакцией на контакт с веществом. Примером ACD является вызванный урушиолом контактный дерматит (также

называемый токсикодендроновым дерматитом или луговым дерматитом), который вызывается маслом урушиолом, обнаруженным в различных растениях, включая ядовитый плющ, ядовитый дуб, сумах ядовитый и китайское лаковое дерево. Другие аллергены, которые могут вызвать ACD, включают хром, золото и никель.

Раздражающий контактный дерматит (ICD) представляет собой форму контактного дерматита, которую можно разделить на формы, вызываемые химическими раздражителями, и формы, вызываемые физическими раздражителями. К обычным химическим раздражителям относятся кислоты, щелочи, латекс, масла, отдушки и консерванты в косметике, растворители и поверхностно-активные вещества.

Профессиональный дерматит представляет собой ACD или ICD, возникающий в результате воздействия аллергена или раздражителя на рабочем месте.

Кроме того, ингибитор ИТК может быть использован в лечении некоторых вирусных и бактериальных инфекций, отторжения трансплантата, септического шока, острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина», ревматической полимиалгии, саркоидоза, болезни Аддисона и синдрома Рейно.

В одном воплощении расстройство или состояние, при котором показан ингибитор ИТК, представляет собой дерматологическое заболевание. В другом воплощении дерматологическое состояние, при котором показан ингибитор ИТК, представляет собой дерматит. В еще одном воплощении дерматит, для которого показан ингибитор ИТК, представляет собой атопический дерматит.

Соединение по изобретению может быть эффективно объединено с одним или более другими фармакологически активными соединениями. Такие комбинации дают возможность значительных преимуществ, включая соблюдение пациентом режима лечения, простоту дозирования и синергетическую активность.

В дополнительном аспекте по изобретению предложено соединение по изобретению в комбинации с другим фармакологически активным соединением или с двумя или более другими фармакологически активными соединениями.

В таких комбинациях соединение по изобретению, другое(ие) фармакологически активное(ые) соединение(я) можно вводить одновременно, например, в виде разовой лекарственной формы (например, композиции для местного применения, такой как крем или мазь), последовательно или отдельно.

Один или более дополнительных терапевтических агентов могут быть выбраны из любого из следующих агентов или типов агентов:

агент для лечения аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний, такой как сульфасалазин, месалазин, азатиоприн, антитело (например, инфликсимаб, адалимумаб, белимумаб, танезумаб, ранибизумаб, бевацизумаб, меполизумаб, цертолизумаб, натализумаб и ведолизумаб), 6-меркаптопурин, гидроксихлорохин, мофетил, микофенолат натрия, лефлуномид, ритуксан, солумедрол, депомедрол, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID) (например, аспирин, ибупрофен, целекоксиб, вальдекоксиб, WBI-1001 и MRX-6) и кортикостероиды (например, бетаметазон, дексаметазон и преднизон);

агент для лечения дерматологических состояний, такой как иммунодепрессант (например, циклоспорин, такролимус и пимекролимус), антитело (например, инфликсимаб, адалимумаб, дупилумаб, омализумаб и эфализумаб), ингибитор фактора некроза опухолей (TNF) (например, этанерцепт), ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (PDE4) (например, кризаборол), и кортикостероид для местного применения (например, флуоцинонид, мапракорат, гидрокортизон, дезонид, алклометазон, триамцинолон и дезоксиметазон);

агент для лечения респираторных заболеваний, такой как оксиметазолин, рифампин, антигистаминное средство (например, фексофенадин, лоратидин, дезлоратидин, левоцетиризин, метапирелен, цетиризин), антагонист лейкотриеновых рецепторов (например, монтелукаст и зафирлукаст), антагонист белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP), антагонист мускариновых рецепторов (например, тиотропий и ипратропий), кромогликат натрия, недокромил натрия, кортикостероид (например, будесонид, флутиказон, мометазон, дексаметазон, преднизолон, циклесонид и беклометазон), бета-2-агонист (например, салметерол, альбутерол, сальбутамол, фенотерол и формотерол) и антитело (например, омализумаб);

агент для лечения заболеваний суставов, такой как метотрексат, азатиоприн и NSAID (например, аспирин, ибупрофен, целекоксиб, вальдекоксиб, WBI-1001 и MRX-6);

агент для лечения сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, такой как урсодезоксихолевая кислота, хлорохин, акрихин, метилнорэфрин, фенилэфрин, метоксамин, оксиметазолин, теофиллин, ингибитор PDE5 (например, силденафил, варденафил и тадалафил), ингибитор PDE4 (например, кризаборол, ибудиласт, циломиласт, рофлумиласт и ампремиласт) и антагонист рецепторов кинина  $B_1$  или  $B_2$ ; и

агент для лечения нейровоспалительных заболеваний, такой как циклофосфамид.



Один или более дополнительных терапевтических агентов также могут быть выбраны из любого из следующих агентов:

ингибитор JAK, такой как аброцитиниб, барицитиниб, брепоцитиниб, цердулатиниб, децернотиниб, дельгоцитиниб, федратиниб, филготиниб, гандотиниб, илгинатиниб, итацитиниб, лестауртиниб, момелотиниб, оклацитиниб, пакритиниб, пефицитиниб, ритлецитиниб, руксолитиниб, тофацитиниб, упадатиниб, ATI-502, BMS-986165, JTE052, PF-06826647, SNA-152 и SHR-0302;

агонист арилуглеводородных рецепторов, такой как тапинароф;

ингибитор IRAK4, такой как PF-06650833;

аналог витамина D, такой как кальципотриен;

производное ретиноевой кислоты, такое как алитретиноин;

селективный агонист рецептора X печени (LXR), такой как VTP-38543;

антагонист рецептора H4, такой как ZPL-389;

антагонист рецептора NK1, такой как апрепитант и традипитант;

антагонист рецептора CRTH2, такой как февипипрант и OC-459;

ингибитор химазы, такой как SUN 13834;

ингибитор GATA-3, такой как SB-011 и GR-MD-02;

обратный агонист ROR, такой как VTP-43742, ARN6039, TAK-828 и JTE-451;

иммуномодулятор, такой как PF-06763809; и

ингибитор SYK и BTK, включая, без ограничения, R-348, фостаматиниб, мастиниб, мивавотиниб, спербрутиниб, фенебрутиниб, цердулатиниб, ибрутиниб, энтосплетиниб и тирабрутиниб.

В объем изобретения входит то, что две или более фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, могут быть удобно объединены в виде набора, подходящего для совместного введения композиции. Таким образом, набор по изобретению включает две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средства для отдельного хранения указанной композиции, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является известная блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и т.п. Набор по изобретению особенно подходит для введения разных лекарственных форм (например, для местного, перорального, парентерального и т.д.), для введения отдельных композиций с разными интервалами дозирования или для

титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для облегчения соблюдения режима набор обычно содержит инструкции по применению и может быть снабжен так называемой памяткой.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическому продукту (например, в форме набора), включающему соединение по изобретению вместе с одним или более дополнительными терапевтическими активными агентами в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении заболевания, при котором показан ингибитор ИТК.

Следует понимать, что все ссылки на лечение здесь включают лечебное, паллиативное и профилактическое лечение.

В приведенных ниже неограничивающих Примерах и Подготовительных примерах, иллюстрирующих данное изобретение, и на вышеупомянутых Схемах могут быть ссылки на следующие сокращения, определения и аналитические методики:

$^{\circ}2\theta$  означает градусы 2-тета;

AcOH означает уксусную кислоту;

Ac<sub>2</sub>O означает уксусный ангидрид;

APC означает аллофикоцианин;

водн. означает водный;

атм. означает атмосферу;

ATP означает тригидрат динатриевой соли аденозин-5'-трифосфата;

BINAP означает (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил);

Woc означает *трет*-бутоксикарбонил;

WOC<sub>2</sub>O означает WOC-ангидрид, ди-*трет*-бутилдикарбонат;

br означает уширенный;

BTFFH означает гексафторфосфат фторбис(тетраметилен)формамина;

ВТК означает тирозинкиназу Брутона;

$^{\circ}C$  означает градусы Цельсия;

CD<sub>3</sub>OD означает дейтеро-метанол;

CDCl<sub>3</sub> означает дейтеро-хлороформ;

конц. означает концентрированный;

CSA означает камфорсульфоновую кислоту;

$\delta$  означает химический сдвиг;

d означает дублет;

- dd означает дублет дублетов;
- ddd означает дублет дублета дублетов;
- dt означает дублет триплетов;
- DAST означает трифторид диэтиламиносеры;
- DCM означает дихлорметан;
- DCE означает 1,2-дихлорэтан;
- перйодинан Десс-Мартина означает 3-оксо-1,3-дигидро-1 $\lambda^5$ ,2-бензйодоксол-1,1,1-триилтриацетат;
- DHP означает дигидропиран;
- DMAP означает 4-диметиламинопиридин;
- DMF означает N,N-диметилформаид;
- DMSO означает диметилсульфоксид;
- EDCI означает гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида;
- ee означает энантиомерный избыток;
- EDTA означает этилендиаминтетрауксусную кислоту;
- ИЭР-МС означает масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением;
- EtOAc означает этилацетат;
- EtOH означает этанол;
- EtONa означает этоксид натрия;
- Et<sub>3</sub>N означает триэтиламин;
- Et<sub>3</sub>SiH означает триэтилсилан;
- г означает грамм;
- ч означает час(ов);
- НАТУ означает 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиный-3-оксид гексафторфосфат;
- НВТУ означает гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония;
- HEPES означает (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту);
- ЖХВД означает жидкостную хроматографию высокого давления;
- iPr<sub>2</sub>NEt означает N,N-диизопропилэтиламин, также известный как основание Хюнига;
- КОAc означает ацетат калия;
- КОtBu означает *трет*-бутоксид калия;

- л означает литр;
- LAH означает алюмогидрид лития;
- ЖХ-МС означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией;
- LDA означает диизопропиламид лития;
- LiHMDS означает гексаметилдисилазид лития, также известный как бис(триметилсилил)амид лития;
- m означает мультиплет;
- M означает молярный;
- MeCN означает ацетонитрил;
- MeNH<sub>2</sub> представляет собой метиламин;
- MeOH означает метанол;
- МГц означает мегаГерц;
- мин означает минут;
- мл означает миллилитр;
- мм означает миллиметр;
- ммоль означает миллимоль;
- мол. означает моль;
- МС *m/z* означает пик масс-спектра;
- MTBE означает метил-*трет*-бутиловый эфир;
- n*-BuLi означает *n*-бутиллитий;
- NaHMDS означает бис(триметилсилил)амид натрия;
- NaOtBu означает *трет*-бутоксид натрия;
- NMP означает *N*-метил-2-пирролидон;
- ЯМР означает ядерный магнитный резонанс;
- ORTEP означает график термального эллипсоида Ок-Ридж (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot);
- PCC означает хлорхромат пиридиния;
- PDC означает дихромат пиридиния;
- Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> означает трис(добензилиденацетон)дипалладия(0);
- Pd/C означает палладий на углеводе;
- Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> означает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II);
- Pd(OAc)<sub>2</sub> означает ацетат палладия(II);
- Pd(OH)<sub>2</sub>/C означает гидроксид палладия(II) на углеводе;

$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  означает тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0);  
PE означает петролейный эфир;  
 $\text{PhCH}_3$  означает толуол;  
PMB означает *para*-метоксибензил;  
*p*TSA означает моногидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты;  
PXRD означает дифракцию рентгеновских лучей на порошке;  
q означает квартет;  
Qphos означает 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен;  
КТ означает комнатную температуру;  
s означает синглет;  
насыщ. означает насыщенный;  
SEM-Cl означает 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид;  
SFC означает сверхкритическую флюидную хроматографию;  
SPhos означает 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил;  
SXRD означает дифракцию рентгеновских лучей на монокристалле;  
t означает триплет;  
*трет*-BuDavePhos означает 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)-  
бифенил;  
*трет*-BuOH означает *трет*-бутанол;  
TCBP означает трис(2-карбоксиэтил)фосфин;  
TFA означает трифторуксусную кислоту;  
TFAA означает трифторуксусный ангидрид;  
TGA означает термогравиметрический анализ;  
THF означает тетрагидрофуран;  
 $\text{TMSCF}_3$  означает трифторметилтриметилсилан;  
 $\text{TMSOTf}$  означает триметилсилилтрифторметансульфонат;  
 $\text{T}_3\text{P}$  означает пропилфосфоновый ангидрид;  
трис означает трис(гидроксиметил)аминометан;  
мкм означает микрометр;  
об./об. означает объем к объему;  
масс./об. означает масса к объему;  
XantPhos означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; и  
 $\text{ZnEt}_2$  означает диэтилцинк.

Если не указано иное, все реакции проводили в атмосфере азота. Если в последующих методиках используют гидрид натрия, массы корректируют для отражения их использования в виде 60% суспензии в минеральном масле. КТ (комнатная температура) обычно означает приблизительно 22°C (плюс/минус 5°C). Термин «концентрировали» относится к процессу удаления летучих соединений, таких как растворители, с использованием роторного испарителя при пониженном давлении.

$^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  ядерные ЯМР-спектры во всех случаях согласовывались с предложенными структурами. Характеристики  $\delta$  для  $^1\text{H}$ -ЯМР записывали относительно сигналов остаточного растворителя (для  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{H}=7.27$  м.д.; для  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta\text{H}=2.50$  м.д., для  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta\text{H}=3.30$  м.д., для  $\text{DMF-d}_7$ ,  $\delta\text{H}=8.03$  м.д.) с использованием общепринятых сокращений для обозначения основных пиков. Специалисту в данной области техники понятно, что таутомеры могут быть записаны в данных ЯМР, а некоторые обменные протоны могут быть не видны. Также специалисту в данной области техники понятно, что смесь ротамеров может быть записана в данных ЯМР.

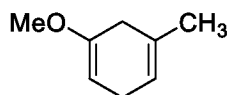
Масс-спектры записывали с использованием также ИЭР-МС. В соответствующих случаях и, если не указано иное, данные  $m/z$  приведены для изотопов  $^{19}\text{F}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$  и/или  $^{81}\text{Br}$  и  $^{127}\text{I}$ .

В случае использования препаративной ТСХ или хроматографии на силикагеле специалисту в данной области техники будет понятно, что для очистки целевого соединения можно использовать любой подходящий растворитель или комбинацию растворителей.

Номенклатура соединений Подготовительных примеров и Примеров, приведенных ниже, была создана с использованием ChemDraw Professional 18.0, Perkin Elmer, в соответствии с IUPAC (Международный Союз Теоретической и Прикладной Химии).

### Подготовительные примеры

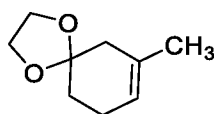
#### Подготовительный пример 1: 1-метокси-5-метилциклогекса-1,4-диен



Реакцию проводили в 25 параллельных партиях. В раствор 1-метокси-3-метилбензола (500 г, 4,09 моль) в *трет*-BuOH (1,5 л) и THF (1 л) барботировали безводный аммиак (1,4 кг, 82,2 ммоль) при выдерживании реакционной смеси между -60 и -50°C. К этой реакционной смеси затем порциями добавляли порошок лития (62,5 г, 9,0

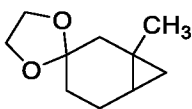
моль), поддерживая температуру между  $-60$  и  $-50^{\circ}\text{C}$ , и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно нагревали до примерно  $20^{\circ}\text{C}$  и оставляли для испарения аммиака. К реакционной смеси добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 г) и воду (500 мл). Партии объединяли и органический слой отделяли. Водный слой промывали  $\text{EtOAc}$  (5 л x2). Объединенные органические слои затем промывали рассолом (5 л) и органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (10,1 кг, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.42-5.41 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 3H).

Подготовительный пример 2: 7-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен



Реакцию проводили в 6 параллельных партиях. К раствору соединения Подготовительного примера 1 (500 г, 4,03 моль) в DCM (4,0 л) добавляли моногидрат *пара*-толуолсульфоновой кислоты (46,8 г, 201 ммоль) и этиленгликоль (399 г, 6,04 моль) при температуре между  $-10$  и  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Реакционные партии объединяли и промывали насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (5 л), водой (5 л, 2x), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (14,2 кг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.40-5.34 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 4H), 2.21-2.12 (m, 4H), 1.67 (d, 5H).

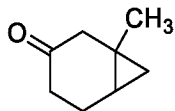
Подготовительный пример 3: 1-метилспиро[бицикло[4.1.0]гептан-3,2'-[1,3]диоксолан]



Реакцию проводили в 10 параллельных партиях. Раствор  $\text{ZnEt}_2$  (1,00 M, 5,14 л) в DCM (2,0 л) охлаждали при  $0^{\circ}\text{C}$ , к нему добавляли по каплям TFA (380 мл, 5,14 моль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, затем добавляли по каплям  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (414 мл, 5,14 моль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Добавляли по каплям соединение Подготовительного примера 2 (396 г, 2,57 моль), поддерживая температуру при  $0^{\circ}\text{C}$ , и полученную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь вливали в воду (1 л) и партии объединяли. Объединенные смеси экстрагировали DCM (3x8 л). Объединенные органические фазы сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке

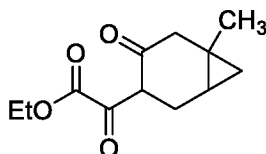
соединения (3,0 кг);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.93-3.73 (m, 4H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.73-0.61 (m, 1H), 0.35-0.25 (m, 2H).

Подготовительный пример 4: 1-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-он



Реакцию проводили в 14 параллельных партиях. Раствор соединения Подготовительного примера 3 (300 г, 1,78 моль) в THF (1,5 л) и воде (300 мл) обрабатывали рTSA·H<sub>2</sub>O (34,0 г, 178 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до КТ. Эти 14 партий объединяли и обрабатывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> до достижения pH между 6-7. Смесь экстрагировали МТВЕ (3x8 л), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 кг, 39%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60-2.40 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 1H), 1.34-1.17 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 4H), 0.95-0.86 (m, 1H), 0.85-0.74 (m, 2H), 0.43-0.33 (m, 1H).

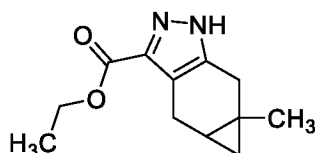
Подготовительный пример 5: этил-2-(6-метил-4-оксобицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-2-оксоацетат



Реакцию проводили в четырех параллельных партиях. Раствор соединения Подготовительного примера 4 (200 г, 1,61 моль) в EtOH (1,0 л) обрабатывали EtONa (126 г, 1,77 моль) при 0°C. Добавляли при 0°C диэтилоксалат (259 г, 1,77 моль, 242 мл) и смесь медленно нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. Четыре партии объединяли и смесь вливали в 1 н. HCl (5 л) и экстрагировали DCM (3x3 л). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 кг, 97%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 225,0.

Подготовительный пример 6: этил-5а-метил-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоксилат

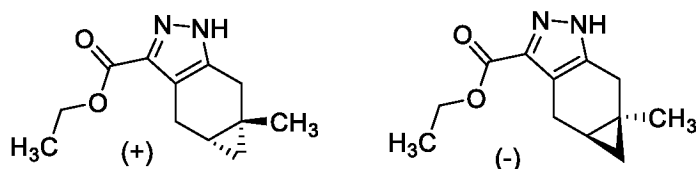




Реакцию проводили в четырех параллельных партиях. К раствору соединения Подготовительного примера 5 (350 г, 1,56 моль) в EtOH (1,5 л) добавляли гидразингидрат (79,7 г, 1,56 моль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Четыре реакционные партии объединяли, добавляли H<sub>2</sub>O (10 л) и экстрагировали DCM (3x8 л). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 5-33%) с получением указанного в заголовке соединения (800 г, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.70-12.78 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 1.27 (br s, 3H), 1.20 (br s, 3H), 1.04-1.00 (m, 1H), 0.31-0.29 (m, 1H), 0.08-0.02 (m, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 221,0.

Подготовительный пример 6a: этил-(4aR,5aS)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоксилат; и

Подготовительный пример 6b: этил-(4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоксилат



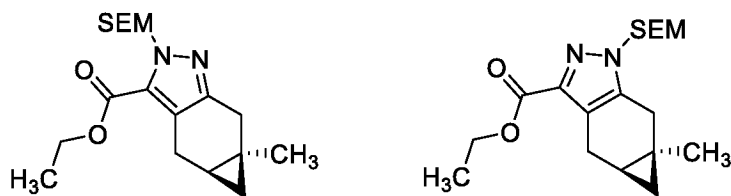
Соединения Подготовительного примера 6 разделяли посредством хиральной SFC (Chiral Tech OZ-H 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм, колонка с подвижной фазой CO<sub>2(r)</sub>/MeOH 80:20 с 0,2% NH<sub>4</sub><sup>+</sup> (7 н. NH<sub>3</sub> в MeOH) и скоростью потока 3,0 мл/мин).

6a: время удерживания 3,89 мин, 100%ee, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+67,1 (c=4,2, MeOH); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 221,1.

6b: время удерживания 4,76 мин, 98,9%ee; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-80,2 (c=4,7, MeOH); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.44-12.80 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02-0.92 (m, 1H), 0.34-0.20 (br s, 1H), 0.05-0.05 (br s, 1H).

Подготовительный пример 7a: этил-(4aS,5aR)-5a-метил-2-((2-триметилсилил)этокси)метил)-2,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоксилат; и

Подготовительный пример 7b: этил-(4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоксилат

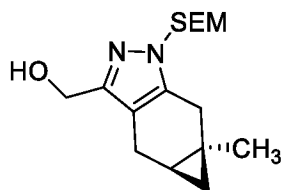


Суспензию NaH (19,3 г, 483 ммоль) в THF (500 мл) обрабатывали раствором соединения Подготовительного примера 6b (103 г, 467,6 ммоль) в THF (1,25 л) при 0°C. Через 30 мин добавляли при 0°C SEM-Cl (81,9 г, 491 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (500 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3x500 мл), промывали рассолом (500 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 7-18%) с получением указанных в заголовке соединений.

7a: (5,5 г, 3,3%); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.43 (br. s, 2H), 4.54-4.28 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 1.60-1.41 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.08-1.05 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.41-0.39 (m, 1H), 0.21-0.19 (m, 1H), -0.03 (s, 9H).

7b: (138 г, 84%); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.64 (s, 2H), 4.32-4.25 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.76-0.72 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 1H), 0.04-0.01 (m, 1H), -0.1 (s, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 351,3.

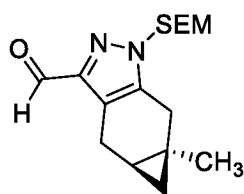
Подготовительный пример 8: ((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)метанол



Суспензию LiAlH<sub>4</sub> (14,94 г, 393,7 ммоль) в THF (500 мл) при 0°C обрабатывали по каплям раствором соединения Подготовительного примера 7b (138 г, 393,7 ммоль) в THF (1 л). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и затем

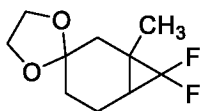
обрабатывали путем добавления по каплям H<sub>2</sub>O (15 мл), 15% водн. NaOH (15 мл) и H<sub>2</sub>O (30 мл), с последующим добавлением MgSO<sub>4</sub> и EtOAc (500 мл). Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (110 г, 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.35-5.23 (m, 2H), 4.64-4.55 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.05-1.03 (m, 1H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 1H), 0.25-0.22 (m, 1H), -0.03 (d, 9H).

Подготовительный пример 9: (4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбальдегид



Раствор соединения Подготовительного примера 8 (110,13 г, 0,36 моль) в DCM (1,5 л) обрабатывали активированным MnO<sub>2</sub> (310 г, 3,57 моль) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 3-10%) с получением указанного в заголовке соединения (96 г, 88%). SFC метод: Chiral Pak AD-3, 150 мм x 4,6 мм x 3 мкм, 5-40% (0,05% диэтиламин в EtOH/CO<sub>2(r)</sub>) за 1,5 мин, 2,5 мл/мин, время удерживания 1,466 мин 97,4%, 94,8%ee. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.86 (s, 1H), 5.52-5.38 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.08-1.02 (m, 1H), 0.84-0.80 (m, 2H), 0.40-0.39 (m, 1H), 0.10-0.08 (m, 1H), -0.07 (s, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 307,3.

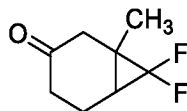
Подготовительный пример 10: 7,7-дифтор-1-метилспиро[бицикло[4.1.0]гептан-3,2'-[1,3]диоксолан]



Реакцию проводили в 26 параллельных партиях. Раствор соединения Подготовительного примера 2 (150 г, 972 ммоль) в THF (1,20 л) обрабатывали TMSCF<sub>3</sub> (276 г, 1,95 моль) и NaI (75,8 г, 506 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. 26 реакционных смесей охлаждали до комнатной температуры и объединяли. Смесь разбавляли водой (10 л) и экстрагировали МТВЕ (4x3 л). Органическую фазу промывали

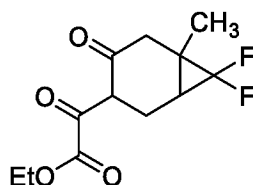
рассолом (8 л), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,30 кг, 83%-ный выход).

Подготовительный пример 11: 7,7-дифтор-1-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-он



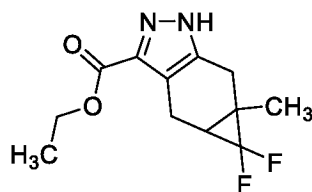
Реакцию проводили в 5 параллельных партиях. Смесь соединения Подготовительного примера 10 (860 г, 4,21 моль) в THF (10 л) обрабатывали 3М HCl (2,6 л) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. 5 реакционных смесей объединяли и экстрагировали МТВЕ (4x2,5 л), промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 л) и рассолом (5 л). Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 11 (3,50 кг); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.56 (br d, 1H), 2.38-2.13 (m, 4H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.27 (br s, 3H).

Подготовительный пример 12: этил-2-(7,7-дифтор-6-метил-4-оксобичило[4.1.0]гептан-3-ил)-2-оксоацетат



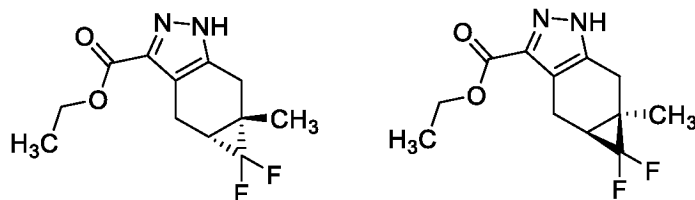
Реакцию проводили в 8 параллельных партиях. Раствор соединения Подготовительного примера 11 (250 г, 1,56 моль) в EtOH (1,25 л) обрабатывали EtONa (112 г, 1,65 моль) порциями при 0°C. Полученную смесь обрабатывали диэтилоксалатом (242 г, 1,65 моль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Эти 8 партий объединяли. Смесь вливали в 3 М HCl раствор (8,00 л) и экстрагировали DCM (3x2 л). Органические экстракты промывали рассолом (5 л), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 12 (3,20 кг, 98%-ный выход).

Подготовительный пример 13: этил-5,5-дифтор-5а-метил-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоксилат



Реакцию проводили в 8 параллельных партиях. Суспензию соединения Подготовительного примера 12 (400 г, 1,54 моль) в EtOH (2 л) обрабатывали гидразингидратом (76,9 г, 1,54 моль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Восемь партий объединяли для обработки. Реакционную смесь концентрировали и остаток переносили в H<sub>2</sub>O (5,00 л) и экстрагировали EtOAc (5x2 л). Объединенные органические экстракты сушили над (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством перекристаллизации из смеси 6:1 EtOAc/EtOH (3 л) при 20°C с получением указанного в заголовке соединения 13 (1,0 кг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.03-10.65 (br m, 1H), 4.38 (q, 2H), 3.30-3.04 (m, 3H), 2.79 (dd, 1H), 1.57 (br dd, 1H), 1.34-1.43 (m, 6H); ЖХ-МС (ES+) *e/z* [M+H] 257,1.

Подготовительный пример 14: разделение энантиомеров посредством хиральной SFC



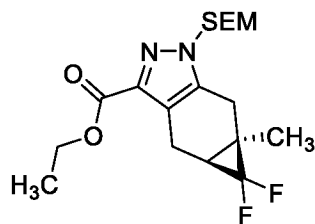
Соединение Подготовительного примера 13 разделяли посредством хиральной SFC с использованием колонки Chiral Tech AD-H 250 мм x 21,2 мм 5 мкм с подвижной фазой CO<sub>2(г)</sub>/MeOH 80:20 с 0,2% 7 н. NH<sub>3</sub> в MeOH и скоростью потока 200 мл/мин.

SFC аналитический метод: Chiral Tech AD-H 250 ммx4,6 ммx5 мкм, А: CO<sub>2(г)</sub>; В: 0,2% NH<sub>3</sub> (в виде 7 н. NH<sub>3</sub> в MeOH) в MeOH; градиент: 0-1 мин 5% В, 1-9,5 мин 5-60% В ramp; 9,5-10 мин 60-5% В ramp.

Подг. пр. 14а: этил-(4aR,5aS)-5,5-дифтор-5а-метил-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоксилат, 100% ee, SFC аналитический метод, время удерживания 4,605 мин.

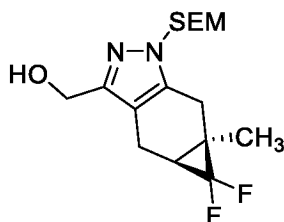
Подг. пр. 14b: этил-(4aS,5aR)-5,5-дифтор-5а-метил-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоксилат, 99,85% ee, SFC аналитический метод, время удерживания 5,565 мин.

Подготовительный пример 15: этил-(4aS,5aR)-5,5-дифтор-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоксилат



Смесь NaH (4,25 г, 106 ммоль) в THF (20 мл), охлажденную до 0°C, обрабатывали по каплям в течение 45 мин раствором соединения Подготовительного примера 14b (18,16 г, 70,87 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем обрабатывали по каплям SEM-Cl (17,7 г, 106 ммоль) в THF (80 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь вливали медленно на лед и экстрагировали 3х EtOAc. Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 0-20%) с получением 25,8 г (94%) указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.50-5.40 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.26-3.05 (m, 3H), 2.76 (br dd, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 6H), 0.94-0.81 (m, 2H), -0.03 (s, 9H); ЖХ-МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 387,4.

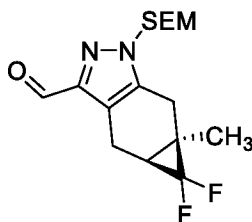
Подготовительный пример 16: ((4aS,5aR)-5,5-дифтор-5а-метил-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)метанол



К раствору соединения Подготовительного примера 15 (25,84 г, 66,86 ммоль) в THF (100 мл) при приблизительно -5°C добавляли раствор LiAlH<sub>4</sub> (100 мл, 1M в THF) по каплям с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру между 0 и 10°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение еще 1 ч и постепенно нагревали до КТ и перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Смесь охлаждали до -10°C и обрабатывали по каплям 6 н. NaOH (45 мл) в течение 30 мин. К полученной перемешиваемой густой смеси добавляли дополнительное количество EtOAc и суспензию нагревали до КТ. Добавляли безводный MgSO<sub>4</sub> и перемешивание продолжали в течение дополнительных 30 мин. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (21,89 г, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400

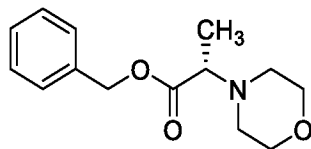
МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.38-5.21 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.08 (br d, 1H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.40 (br s, 3H), 0.94-0.80 (m, 2H), -0.03 (s, 9H); ЖХ-МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 345,5.

Подготовительный пример 17: (4aS,5aR)-5,5-дифтор-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбальдегид



Раствор соединения Подготовительного примера 16 (21,89 г, 63,55 ммоль) в DCM (25 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям при 0°C в течение приблизительно 20 мин раствор перйодинана Десс-Мартина (33,7 г, 79,4 ммоль) в DCM (250 мл). Смесь обрабатывали 2,2% водой/DCM (50 мл), которую добавляли по каплям в течение 45 мин при 0°C. Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 4 ч. Смесь обрабатывали 1 н. NaOH (380 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Двухфазную смесь разделяли. Органическую фазу промывали рассолом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (17,8 г, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.98 (s, 1H), 5.52-5.35 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 2H), 3.27-3.05 (m, 4H), 2.82-2.66 (m, 1H), 1.42 (m., 3H), 0.98-0.80 (m, 2H), 0.08-0.13 (m, 9H); ЖХ-МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 343,3.

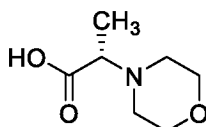
Подготовительный пример 18: бензил-(S)-2-морфолинопропаноат



Раствор бензил-L-аланината 4-метилбензолсульфоната (500 г, 1,42 моль) в DMSO (3 л) обрабатывали  $\text{Et}_3\text{N}$  (624 г, 6,165 моль) и смесь охлаждали до 0°C. К этой реакционной смеси медленно добавляли раствор 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (429 г, 1,849 моль) в DMSO (1 л). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 36 ч. К смеси добавляли воду (3 л) и EtOAc (2 л). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2x1 л). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и

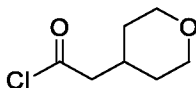
концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 11%) с получением указанного в заголовке соединения (290 г, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.42-7.31 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 3.79-3.66 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 4H), 1.32-1.29 (m, 3H).

Подготовительный пример 19: (S)-2-морфолинопропановая кислота



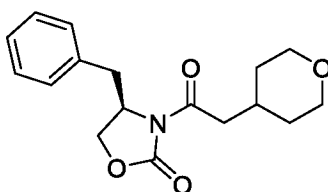
Раствор соединения Подготовительного примера 18 (290 г, 1,56 моль) в MeOH (2,9 л) обрабатывали 10% Pd(OH) $_2$ /C (29 г) при 25°C. Смесь дегазировали и продували N $_2$  (3 раза), затем перемешивали в атмосфере H $_2$  в течение 36 ч. Твердое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Полученный остаток промывали MTBE (200 мл x2) с получением указанного в заголовке соединения (146 г, 79%). SFC аналитический метод: Chiral Tech IC 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм, от 5 до 60% с 0,2% NH $_4^+$  (7 н. в MeOH) в MeOH/CO $_2$ (г), 3,0 мл/мин, время удерживания 5,88 мин, 100%е;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.56 (s, 4H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.54-2.53 (m, 4H), 1.17-1.15 (m, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  160,1.

Подготовительный пример 20: 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетилхлорид



Раствор 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)уксусной кислоты (17,3 г, 120 ммоль) в DCM (400 мл) и DMF (1 мл) при 0°C обрабатывали оксалилхлоридом (30,5 г, 240 ммоль). Смесь затем нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (19,5 г, количеств.).

Подготовительный пример 21: (R)-4-бензил-3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил)оксазолидин-2-он

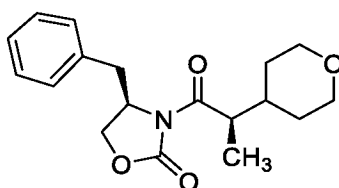


Раствор 20 (14,2 г, 79,9 ммоль) в THF (500 мл) при -78°C обрабатывали *n*-BuLi (47,9 мл, 120 ммоль). Смесь затем перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Добавляли при -78°C раствор 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетилхлорида (19,5 г, 120 ммоль) в THF



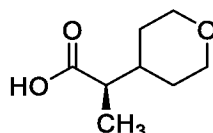
(100 мл) и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Смесь затем нагревали до 20°C, затем перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (400 мл) и полученную двухфазную смесь разделяли. Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток суспендировали в DCM/PE (50 мл/300 мл) и перемешивали при -50°C в течение 30 мин. Твердые вещества собирали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (21,5 г, 89%-ный выход). ЖХ/МС *m/z* (M+H) 303,8.

Подготовительный пример 21a: (R)-4-бензил-3-((R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропаноил)оксазолидин-2-он



Раствор соединения Подготовительного примера 21 (21,5 г, 70,8 ммоль) в THF (200 мл) при -78°C обрабатывали NaHMDS (1M в THF, 106 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч и обрабатывали метилйодидом (50,3 г, 354 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем постепенно нагревали до 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) и двухфазную смесь разделяли. Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE: 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (15,5 г, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.11 (m, 5H), 4.62 (ddt, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 4.02 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.33 (tt, 2H), 3.22 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.15 (d, 3H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 318,3.

Подготовительный пример 22: (R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропановая кислота

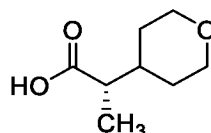


Раствор соединения Подготовительного примера 21a (15,5 г, 48,8 ммоль) в THF/H<sub>2</sub>O (410 мл/255 мл) при 0°C обрабатывали LiOH·H<sub>2</sub>O (10,2 г, 244 ммоль) и 30% водн. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (27,7 г, 244 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, затем при

20°C в течение 1,5 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (300 мл) и органический растворитель удаляли *in vacuo*. Смесь промывали DCM (2x200 мл), затем обрабатывали конц. HCl до достижения pH 1. Смесь экстрагировали DCM (3x200 мл) и экстракты объединяли и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 22 (6,12 г, 79%-ный выход). (Ссылка: Evans, D. A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154-1156).

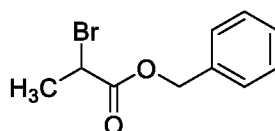
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.07-3.93 (m, 2H), 3.39 (dt, 2H), 2.30 (p, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.51-1.28 (m, 2H), 1.17 (d, 3H). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -17,98 (c=0,3 г/100 мл, EtOH); Chiral SFC (MeOH/CO<sub>2</sub>, Chiral Tech IG, от 5 до 60% за 10 мин, 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм), время удерживания 3,42 мин, 97% ee.

Подготовительный пример 23: (S)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропановая кислота

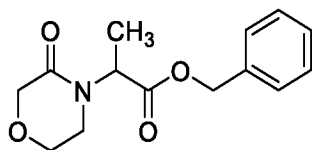


Указанную кислоту получали аналогично Подготовительному примеру 22 (R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропановая кислота с использованием (S)-4-бензилоксазолидин-2-она на Стадии 2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.07-3.93 (m, 2H), 3.39 (tt, 2H), 2.30 (p, 1H), 1.81 (tdt, 1H), 1.61 (dddq, 2H), 1.51-1.28 (m, 2H), 1.17 (d, 3H). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> =+19,99 (c=0,3 г/100 мл, EtOH).

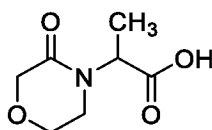
Подготовительный пример 24: бензил-2-бромпропаноат



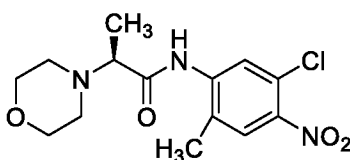
К раствору 2-бромпропионовой кислоты (5,0 г, 32,7 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (3,64 г, 36,0 ммоль) с последующим добавлением по каплям бензилхлорформиата (5,58 г, 32,7 ммоль). Через 10 мин добавляли DMAP (399 мг, 3,27 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч при 30°C. Смесь вливали в 1M HCl (15 мл) и рассол (80 мл). Смесь экстрагировали DCM (2x80 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE, 0-5%) с получением указанного в заголовке соединения (4,81 г, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.27 (m, 5H), 5.22-5.10 (m, 2H), 4.43-4.37 (m, 1H), 1.80 (d, 3H); ЖХ/МС *m/z* (M+Na)<sup>+</sup> 267,0.

Подготовительный пример 25: бензил-2-(3-оксоморфолино)пропаноат

Раствор морфолин-3-она (750 мг, 7,42 ммоль) в THF (49 мл) при 5°C обрабатывали NaN (475 мг, 11,9 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли по каплям соединение Подготовительного примера 24 (16 г, 8,90 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 3 ч смесь разбавляли насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x60 мл) и объединенные экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-70%) с получением указанного в заголовке соединения 25 (256 мг, 13%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 5.33 (q, 1H), 5.22-5.09 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.96-3.77 (m, 2H), 3.52-3.20 (m, 2H), 1.45 (d, 3H).

Подготовительный пример 26: 2-(3-оксоморфолино)пропановая кислота

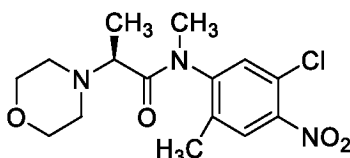
К смеси соединения Подготовительного примера 25 (256 мг, 0,98 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (50% в воде, 207 мг, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали MeOH (3x20 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 26 (167 мг, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.15 (bs, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.24 (d, 2H), 4.06-3.82 (m, 2H), 3.55-3.28 (m, 2H), 1.45 (dd, 3H).

Подготовительный пример 27: (S)-N-(5-хлор-2-метил-4-нитрофенил)-2-морфолинопропанамид

К раствору 5-хлор-2-метил-4-нитроанилина (4,0 г, 21,4 ммоль) и соединения Подготовительного примера 19 (4,09 г, 25,7 ммоль) в пиридине (70 мл) добавляли EDCI (8,84 г, 46,1 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3x100 мл).

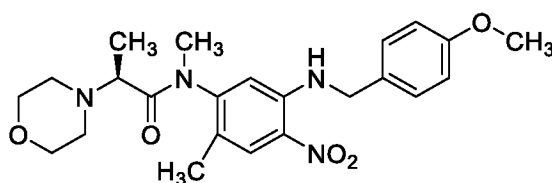
Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с МТБЕ (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, 68%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.39-1.38 (m, 3H).

Подготовительный пример 28: (S)-N-(5-хлор-2-метил-4-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



К раствору соединения Подготовительного примера 27 (5,50 г, 16,8 ммоль) в THF (75 мл) добавляли  $\text{KOtBu}$  (2,07 г, 18,5 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и добавляли по каплям при  $0^\circ\text{C}$  раствор метилйодида (2,62 г, 18,5 ммоль) в THF (15 мл). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,1 г, 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92-7.81 (m, 1H), 7.72 (s, 0.5H), 7.32 (s, 0.5H), 3.79-3.47 (m, 4H), 3.21-3.19 (m, 3H), 3.39-2.83 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 3H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 3H).

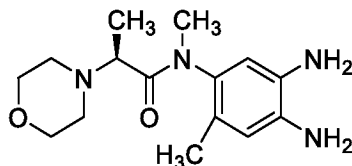
Подготовительный пример 29: (S)-N-(5-((4-метоксибензил)амино)-2-метил-4-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



К смеси соединения Подготовительного примера 28 (320 г, 936,3 ммоль) в 4-метоксибензилаmine (513,7 г, 3,74 моль) добавляли ацетат аммония (72,2 г, 936,3 ммоль). Смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь разбавляли в  $\text{EtOAc}$  (1,5 л) и промывали насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x1,5 л) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния,  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (261 г, 64%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38-8.02 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.79-6.48 (m, 1H),

4.57-4.47 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 3H), 3.61-3.51 (m, 5H), 3.14-3.11 (m, 3H), 3.03-2.83 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.30-2.04 (m, 4H), 1.14-1.01 (m, 3H).

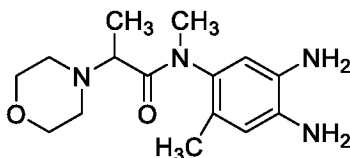
Подготовительный пример 30: (S)-N-(4,5-диамино-2-метилфенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



К раствору соединения Подготовительного примера 29 (256 г, 578,5 ммоль) в DCM (1,25 л) добавляли TFA (1,28 л, 17,3 моль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, затем разбавляли в DCM (1 л). Значение pH полученной смеси довели до примерно pH 9 с использованием насыщ. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем экстрагировали DCM (2x1 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (1 л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DCM (500 мл), к которому добавляли по каплям 4 М HCl/диоксан (1 л) и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали и добавляли DCM (800 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали и полученный осадок на фильтре сушили в вакууме с получением HCl соли (S)-N-(4-амино-2-метил-5-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид (200 г) в виде твердого вещества. В трех отдельных партиях, в сосуд для гидрирования загружали (S)-N-(4-амино-2-метил-5-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид (66,6 г, 206,6 ммоль) из указанного выше и MeOH (900 мл). В реакционный сосуд добавляли 10% Pd/C (13 г, 41,32 ммоль) и смесь продували N<sub>2</sub>, а затем H<sub>2</sub>. Реакционную смесь гидрировали при 50 фунт/кв.дюйм H<sub>2</sub> при 40°C в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали (2x) и фильтрат промывали MeOH (3x500 мл). Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток растворяли в MeOH (1 л), к которому добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,9 г, 395 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и промывали MeOH (5x200 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, DCM:MeOH 0-10% градиент) с получением указанного в заголовке соединения (159,4 г, 89%-ный выход). SFC метод: Chiralpak IB N-5 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм, 5% (0,2% изопропиламин в изопропанол/CO<sub>2(r)</sub>) в течение 1 мин, затем до 60% в течение 8 мин, 2,5 мл/мин, время удерживания 8,636 мин, 98,42%, 96,85%ee. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.60 (s, 0.5H), 6.59 (s, 0.5H), 6.56 (s, 0.5H), 6.42 (s, 0.5H), 6.56-6.42 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.40 (br s,

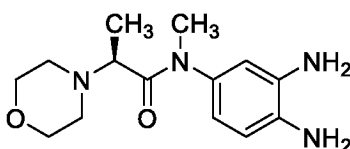
4H), 3.17-3.07 (m, 4H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.16 (s, 1.5H), 2.06 (s, 1.5H), 1.19-1.12 (m, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 293,2.

Подготовительный пример 31: *N*-(4,5-диамино-2-метилфенил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Указанное в заголовке соединение 31 получали методикой, аналогичной Подготовительному примеру 30, начиная с (±)-2-морфолинопропановой кислоты; ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 293,3.

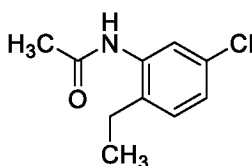
Подготовительный пример 32: (S)-*N*-(3,4-диаминофенил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично Подготовительному примеру 30, начиная с 3-хлор-4-нитроанилина и соединения Подготовительного примера 19.

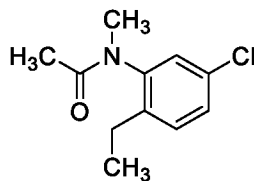
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.68 (d, 1H), 6.60-6.47 (m, 2H), 3.75-3.61 (m, 4H), 3.54-3.37 (m, 2H), 3.26 (q, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

Подготовительный пример 33: *N*-(5-хлор-2-этилфенил)ацетамид



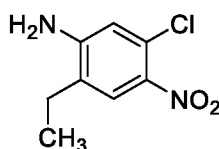
5-Хлор-2-этиланилин (405 мг, 2,6 ммоль) добавляли к Ac<sub>2</sub>O (10 мл, 110 ммоль) при перемешивании при 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и фильтровали с образованием осадка. Твердые вещества промывали водой (3x15 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (496 мг, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 7.12 (t, 2H), 6.96 (s, 1H), 2.56 (q, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.22 (t, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) 197,9.

Подготовительный пример 34: *N*-(5-хлор-2-этил-4-нитрофенил)ацетамид



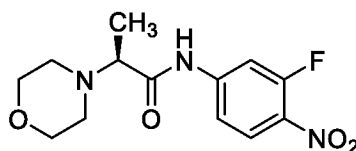
Раствор соединения Подготовительного примера 33 (496 мг, 2,51 ммоль) в конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2 мл) охлаждали при  $0^\circ\text{C}$  и обрабатывали порциями  $\text{KNO}_3$  (254 мг, 2,51 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже  $5^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре  $0-5^\circ\text{C}$ . Смесь вливали в воду (30 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и собранные твердые вещества промывали водой (3x20 мл) и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.34 (t, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) 242,9.

Подготовительный пример 35: 5-хлор-2-этил-4-нитроанилин



Раствор соединения Подготовительного примера 34 (450 мг, 1,85 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (10 мл) и воде (5 мл) обрабатывали  $\text{NaOH}$  (371 мг, 9,27 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$ . Полученную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. К смеси добавляли дополнительное количество  $\text{NaOH}$  (74,2 мг, 1,85 ммоль) и нагревание продолжали при  $80^\circ\text{C}$  в течение дополнительных 16 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2x20 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали хроматографией (диоксид кремния,  $\text{EtOAc}/\text{PE}$  от 0 до 15%) с получением указанного в заголовке соединения (278 мг, 74%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.54-2.43 (m, 2H), 1.29 (t, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) 200,9.

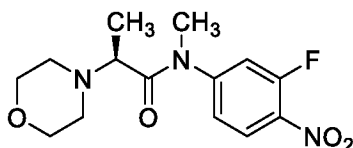
Подготовительный пример 36: (S)-N-(3-фтор-4-нитрофенил)-2-морфолинопропанамид



Раствор 3-фтор-4-нитроанилина (1,0 г, 6,41 ммоль) в пиридине (20 мл) при  $20^\circ\text{C}$  обрабатывали соединением Подготовительного примера 19 (1,22 г, 7,69 ммоль) и  $\text{EDCI}$  (1,46 г, 12,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 ч, концентрировали и разбавляли

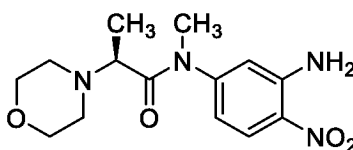
EtOAc/H<sub>2</sub>O (150 мл/50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г, 72%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 298,0.

Подготовительный пример 37: (S)-N-(3-фтор-4-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 36 (1,36 г, 4,58 ммоль) в THF (60 мл) при 0°C обрабатывали NaN (274 мг, 6,86 ммоль). Через 30 мин добавляли метилйодид (0,43 мл, 6,86 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (1 мл), затем распределяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O (150 мл/50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Органические экстракты собирали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, 29%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 312,1.

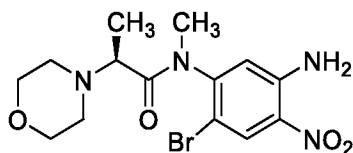
Подготовительный пример 38: (S)-N-(3-амино-4-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 37 (370 мг, 1,19 ммоль) в EtOH (30 мл) при 20°C обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 15 ч при 70°C и смесь разбавляли EtOAc/H<sub>2</sub>O (150/50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (366 мг, 99%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 309,1.

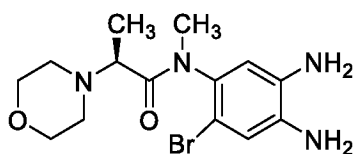
Подготовительный пример 39: (S)-N-(5-амино-2-бром-4-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид





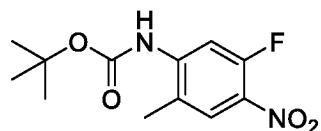
Раствор соединения Подготовительного примера 38 (270 мг, 0,88 ммоль) в AcOH (10 мл) при 20°C обрабатывали Br<sub>2</sub> (140 мг, 0,88 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч и осадок собирали фильтрованием. Твердые вещества очищали посредством преп. ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX 150 мм x 30 мм x 5 мкм, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (0,05% NH<sub>4</sub>OH), 18-58% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 19%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.25 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (s, 0.6H), 7.07 (s, 0.4H), 3.54-3.46 (m, 3H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.41 (dt, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.07 (d, 1.3H), 1.01 (d, 1.7H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 388,8/390,8 (<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 40: (S)-N-(4,5-диамино-2-бромфенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор 39 (40 мг, 0,10 ммоль) в EtOH (3 мл) при 20°C обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (0,5 мл) и порошком железа (17,3 мг, 0,31 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (Boston Prime C18, 150 x 30 мм x 5 мкм; H<sub>2</sub>O/MeCN(0,05% NH<sub>4</sub>OH) 16-39% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 10%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.75 (s, 0.3H), 6.72 (s, 0.7H), 6.58 (s, 0.7H), 6.47 (s, 0.3H), 4.91 (d, 2H), 4.82 (d, 2H), 3.55-3.46 (m, 4H), 3.09 (d, 2H), 2.96 (d, 3H), 1.06 (d, 1.3H), 1.01 (d, 1.7H). ЖХ/МС *m/z* (M+H) 357,0/359,1 (<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 41: трет-бутил-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенил)карбамат



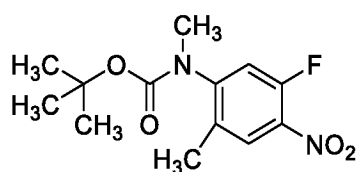
Раствор 5-фтор-2-метил-4-нитроанилина (133 г, 781 ммоль, 1 экв.), DMAP (9,55 г, 78,1 ммоль, 0,1 экв.) и *i*Pr<sub>2</sub>NEt (202 г, 1,56 моль, 2 экв.) в DCM (2 л) обрабатывали CO<sub>2</sub>O (187 г, 859 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (3 л) и промывали последовательно

насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 л), насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (1 л) и рассолом (1 л). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с  $\text{MeOH}$  (3 л) и твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (90 г, 374 ммоль).

Фильтрат концентрировали и остаток растворяли в  $\text{MeOH}$  (500 мл) и обрабатывали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15,5 г). Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали  $\text{MeOH}$ . Фильтрат концентрировали и остаток очищали хроматографией (диоксид кремния,  $\text{EtOAc/PE}$  0-10%) с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения (45 г, 166 ммоль).

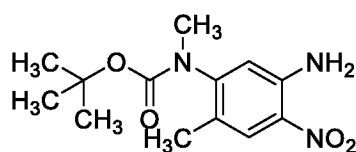
Обе партии объединяли с получением общего количества указанного в заголовке соединения (135 г, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (d, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

Подготовительный пример 42: *трет*-бутил-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенил)карбамат



Раствор соединения Подготовительного примера 41 (131 г, 486 ммоль) в THF (1,9 л) обрабатывали  $\text{KOtBu}$  (81,9 г, 730 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли по каплям при  $0^\circ\text{C}$  метилйодид (61 мл, 980 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (1 л). Органический слой промывали рассолом (500 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (150 г, 95%-ный выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (d, 9H).

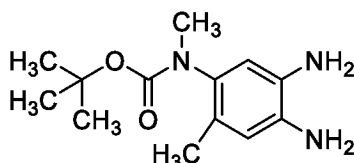
Подготовительный пример 43: *трет*-бутил-(5-амино-2-метил-4-нитрофенил)(метил)карбамат



Раствор соединения Подготовительного примера 42 (450 г, 1,38 моль, 1 экв.) в 7 М  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (7 М, 5,5 л) нагревали при  $58^\circ\text{C}$  в течение 72 ч. Смесь концентрировали.

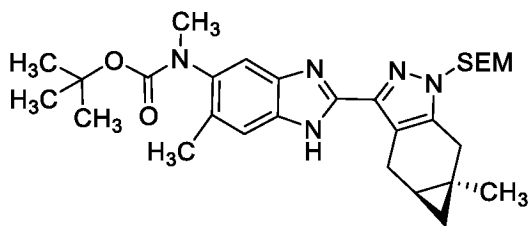
Остаток растворяли в EtOAc (2 л) и промывали рассолом (2 л). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (295 г, 76%-ный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.15 (d, 3H), 1.41 (s, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H-*трет*-бутил) 225,8.

Подготовительный пример 44: *трет*-бутил-(4,5-диамино-2-метилфенил)-(метил)карбамат



Раствор соединения Подготовительного примера 43 (98 г, 349 ммоль) в MeOH (1 л) обрабатывали 10% Pd/C (10 г). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в атмосфере H<sub>2</sub> (3 атм) в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали MeOH (3x500 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (68,3 г, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.32 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.96 (d, 3H), 1.89 (d, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (s, 6H); ЖХ/МС *m/z* (M+H-*трет*-бутил) 195,9.

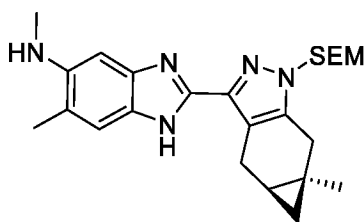
Подготовительный пример 45: *трет*-бутил-метил-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)карбамат



Раствор соединения Подготовительного примера 44 (5,53 г, 23,5 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (2,24 г, 11,8 ммоль) в DMF (124 мл) обрабатывали 9 (7,21 г, 23,5 ммоль) и DMSO (4,6 г, 58,8 ммоль) при КТ. Смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (500 мл) и промывали 3% водн. LiCl (100 мл). Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-25%) с получением указанного в заголовке соединения (10,8 г, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.46 (t, 1H), 7.38 (s,

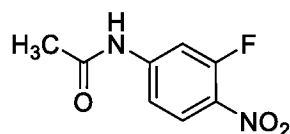
1H), 5.53-5.42 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.40 (d, 1H), 3.26-3.11 (m, 5H), 2.77 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36-1.30 (m, 9H), 1.18 (dd, 1H), 0.96-0.84 (m, 2H), 0.45 (dd, 1H), 0.28 (t, 1H), -0.02 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 538,3.

Подготовительный пример 46: N,6-диметил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-амин



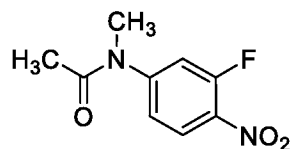
Раствор соединения Подготовительного примера 45 (10,86 г, 20,2 ммоль) в DCM (135 мл) обрабатывали ZnBr<sub>2</sub> (22,7 г, 101 ммоль) при 0°C. Смесь постепенно нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Смесь вливали в насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и экстрагировали DCM (2x200 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (7,54 г, 85,3%). Хиральная SFC (Chiral Pak AS-3, 150 мм x 4,6 мм x 3 мкм; CO<sub>2</sub>/EtOH с 0,05% *i*Pr<sub>2</sub>NEt, от 5 до 40% за 5,5 мин), время удерживания 2,93 мин (97,2% ee); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.32 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.51-5.42 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.40 (d, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.45 (dd, 1H), 0.28 (t, 1H), -0.02 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 438,3.

Подготовительный пример 47: N-(3-фтор-4-нитрофенил)ацетамид



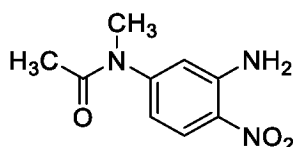
3-Фтор-4-нитроанилин (20 г, 128,1 ммоль) обрабатывали Ac<sub>2</sub>O (250 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ, затем разбавляли водой (100 мл). Осадок собирали фильтрованием. Твердые вещества переносили в EtOAc (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 47 (23,0 г, 91%-ный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.09 (t, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.38 (dt, 1H), 2.17 (s, 3H).

Подготовительный пример 48: N-(3-фтор-4-нитрофенил)-N-метилацетамид



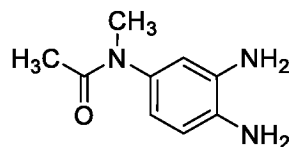
Раствор соединения Подготовительного примера 47 (23,0 г, 116,1 ммоль) в DMF (300 мл) при 0°C обрабатывали NaH (6,96 г, 174 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли метилйодид (33,0 г, 232 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь обрабатывали водой (100 мл) и полученную смесь экстрагировали 10% MeOH/EtOAc (2x200 мл). Экстракты собирали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 20-50%) с получением указанного в заголовке соединения (16,0 г, 65%-ный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (t, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)

Подготовительный пример 49: N-(3-амино-4-нитрофенил)-N-метилацетамид



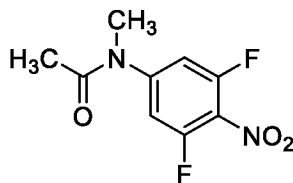
Раствор соединения Подготовительного примера 48 (16,0 г, 75,4 ммоль) в EtOH (200 мл) при КТ обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (13,2 г, 377 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 3 суток и смесь концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 40-80%) с получением указанного в заголовке соединения (7,5 г, 48%-ный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 210,3.

Подготовительный пример 50: N-(3,4-диаминофенил)-N-метилацетамид



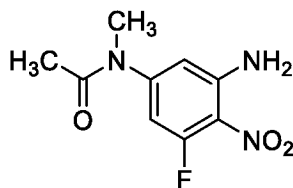
Раствор соединения Подготовительного примера 49 (6,5 г, 31,1 ммоль) в MeOH (40 мл) обрабатывали 10% Pd/C (1,5 г). Смесь перемешивали при 20°C в атмосфере H<sub>2</sub> (2 атм) в течение 3 часов. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали MeOH (2x50 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,38 г, 96%-ный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.71-6.64 (m, 1H), 6.50 (d, 2H), 3.46 (d, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 180,3.

Подготовительный пример 51: N-(3,5-дифтор-4-нитрофенил)-N-метилацетамид



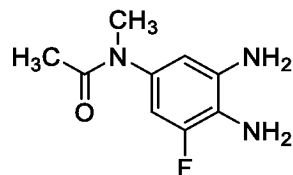
Раствор 5-бром-1,3-дифтор-2-нитробензола (25,0 г, 105,0 ммоль) в PhCH<sub>3</sub> (250 мл) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> обрабатывали N-метилацетамидом (11,5 г, 158 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68,5 г, 210 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,62 г, 10,5 ммоль) XantPhos (6,08 г, 10,5 ммоль) и трифлатом алюминия(III) (9,96 г, 21 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 15 ч. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (8,75 г, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-6.99 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 230,9.

Подготовительный пример 52: N-(3-амино-5-фтор-4-нитрофенил)-N-метилацетамид



Раствор соединения Подготовительного примера 51 (8,75 г, 38,0 ммоль) в EtOH (95 мл) обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (24 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и обрабатывали водой (120 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x80 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,70 г, 66%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.17 (s, 2H), 6.69 (t, 1H), 6.62 (dd, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 227,9.

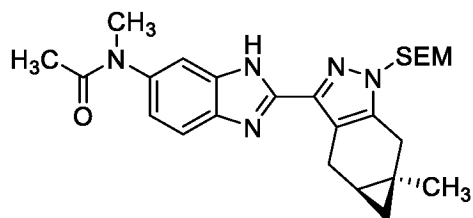
Подготовительный пример 53: N-(3,4-диамино-5-фторфенил)-N-метилацетамид



Раствор соединения Подготовительного примера 52 (5,70 г, 25,1 ммоль) в EtOH (150 мл) обрабатывали 10% Pd/C (700 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) при 25°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,6 г,

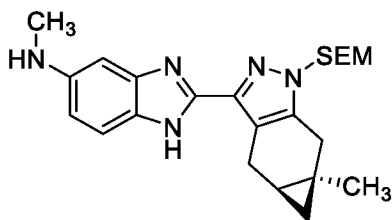
93%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  6.32 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.74 (s, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  198,1.

Подготовительный пример 54: *N*-метил-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)ацетамид



Раствор соединения Подготовительного примера 50 (5,26 г, 29,4 ммоль) в DMF (147 мл) обрабатывали  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (2,79 г, 14,7 ммоль), 9 (9,0 г, 29,4 ммоль) и DMSO (5,74 г, 73,4 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 6 ч и вливали в 3% водн. LiCl (250 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3x100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (13 г, 95%-ный выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) смесь ротамеров  $\delta$  12.83 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (d, 0.5xH), 7.59 (s, 0.5xH), 7.48 (d, 0.5xH), 7.33 (s, 0.5xH), 7.16-7.06 (m, 1H), 5.55-5.28 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 3 H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.76-2.64 (m, 4 H), 1.26 (s, 3H), 1.22-1.01 (m, 1H), 0.84 (dd, 2H), 0.41 (dd, 1H), 0.18-0.15 (m, 1H), -0.06 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  466,2.

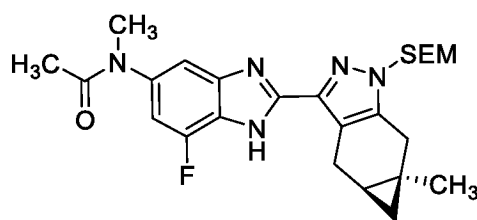
Подготовительный пример 55: *N*-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-амин



Раствор соединения Подготовительного примера 54 (2,70 г, 5,8 ммоль) в EtOH (22 мл) при КТ обрабатывали 5 н. NaOH (11,6 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. К этой смеси добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2x150 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали

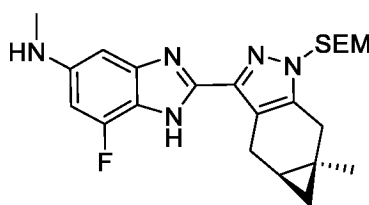
хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 50-100%) с получением указанного в заголовке соединения 55 (93 мг, 38%-ный выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.39 (d, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 5.47-5.39 (m, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (d, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.16 (dt, 1H), 0.88 (td, 2H), 0.43 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H), -0.03 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  424,2.

Подготовительный пример 56: *N*-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-*N*-метилацетамид



Раствор соединения Подготовительного примера 9 (6,53 г, 21,3 ммоль) в DMF (106 мл) при 25°C обрабатывали соединением Подготовительного примера 53 (4,20 г, 21,3 ммоль),  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (2,02 г, 10,6 ммоль) и DMSO (4,16 г, 53,2 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч и разбавляли 3% водн. LiCl (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Органические экстракты объединяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-75%) с получением указанного в заголовке соединения (7,55 г, 67%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.99 (d, 1H), 7.45 (d, 0.5H), 7.12-7.03 (m, 0.5H), 6.87-6.71 (m, 1H), 5.40 (qd, 2H), 3.62-3.45 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.23-3.05 (m, 2H), 2.75 (d, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (s, 1H), 0.91 (ddd, 2H), 0.43 (dt, 1H), 0.27 (d, 1H), -0.02 (d, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  484,4.

Подготовительный пример 57: 7-фтор-*N*-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-амин

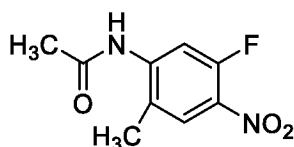


Раствор соединения Подготовительного примера 56 (6,50 г, 13,44 ммоль) в EtOH (51,7 мл) обрабатывали 5 н. NaOH (26,9 мл, 134 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 46 ч. Добавляли воду (200 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2x200



мл). Органические экстракты объединяли, промывали рассолом (50 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 75,9%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.47 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H), 5.48-5.38 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (dt, 1H), 0.88 (td, 2H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H), -0.03 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  442,2.

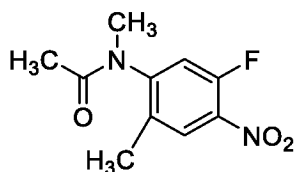
Подготовительный пример 58: *N*-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенил)ацетамид



5-Фтор-2-метил-4-нитроанилин (9,5 г, 56 ммоль) добавляли порциями к  $\text{Ac}_2\text{O}$  (100 мл) при  $15^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 36 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3x50 мл). Твердые вещества сушили с получением указанного в заголовке соединения 58 (6,3 г, 53%).

Фильтрат экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (2x100 мл), насыщ. водн.  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$  (3x100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения 58 (4 г, 34%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

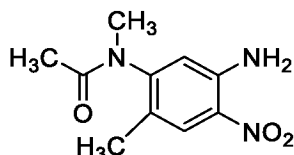
Подготовительный пример 59: *N*-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенил)-*N*-метилацетамид



Раствор соединения Подготовительного примера 58 (9,3 г, 43,8 ммоль) в THF (220 мл) при  $0^\circ\text{C}$  обрабатывали  $\text{KOtBu}$  (48,2 мл, 1M THF). Смесь перемешивали 1 ч при  $0^\circ\text{C}$ , затем обрабатывали раствором метилйодида (6,84 г, 48,2 ммоль) в THF (20 мл). Смесь нагревали до  $15^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 16 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали.

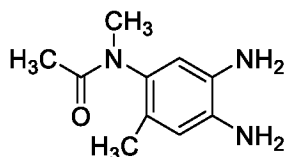
Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 20-50%) с получением указанного в заголовке соединения 59 (9,4 г, 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.82 (s, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  226,9.

Подготовительный пример 60: *N*-(5-амино-2-метил-4-нитрофенил)-*N*-метилацетамид



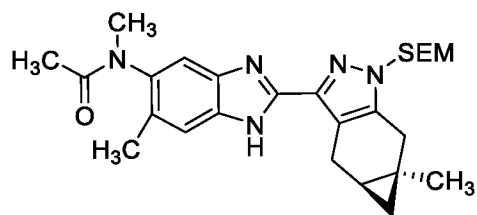
Раствор соединения Подготовительного примера 59 (10,3 г, 45,5 ммоль) в EtOH (200 мл) при 15°C обрабатывали конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (200 мл). Смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 40 ч. EtOH удаляли при пониженном давлении и суспензию фильтровали и собирали твердые вещества. Твердые вещества промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (9 г, 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.82 (s, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  224,1.

Подготовительный пример 61: *N*-(4,5-диамино-2-метилфенил)-*N*-метилацетамид



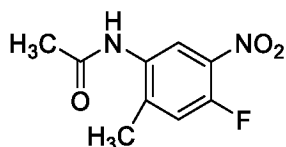
Раствор соединения Подготовительного примера 60 (8 г, 35,8 ммоль) в EtOH (10 мл) обрабатывали 10% Pd/C (1,3 г). Смесь дегазировали  $\text{N}_2$  и заполняли обратно с помощью  $\text{H}_2$  три раза. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в атмосфере  $\text{H}_2$  (1 атм) в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,7 г, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.57 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.40 (s, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (s, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  194,3.

Подготовительный пример 62: *N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)ацетамид



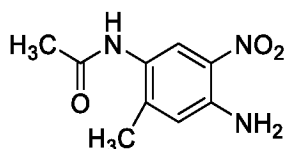
Соединение Подготовительного примера 61 (4 г, 20,7 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (1,97 г, 10,3 ммоль) смешивали с раствором соединения Подготовительного примера 9 (6,84 г, 22,3 ммоль) в DMF (100 мл) и DMSO (3,7 мл). Смесь нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ и добавляли 3% водн. LiCl (150 мл). Полученные твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (7,9 г, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.50-5.26 (m, 2H), 3.55 (t, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.74 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (dt, 1H), 0.90 (dd, 2H), 0.42 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H), -0.03 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  480,4.

Подготовительный пример 63: *N*-(4-фтор-2-метил-5-нитрофенил)ацетамид



4-Фтор-2-метил-5-нитроанилин (16,7 г, 98,2 ммоль) добавляли к  $\text{Ac}_2\text{O}$  (200 мл) при перемешивании при  $15^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь обрабатывали водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл). Органический слой промывали насыщ. водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2x150 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc/PE (1:5 об./об, 100 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением указанного в заголовке соединения (15 г, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (d, 1H), 7.13 (br d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

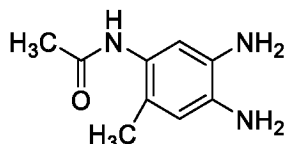
Подготовительный пример 64: *N*-(4-амино-2-метил-5-нитрофенил)ацетамид



Раствор соединения Подготовительного примера 63 (15 г, 70,7 ммоль) в EtOH (300 мл) обрабатывали конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (198 г) при  $30^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляли дополнительно конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (140 г) и смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляли дополнительно конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (46 г) и смесь

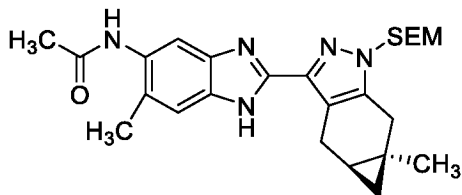
перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали водой (3x10 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (14,0 г, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Подготовительный пример 63: N-(4,5-диамино-2-метилфенил)ацетамид



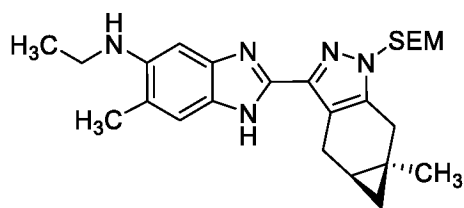
Суспензию соединения Подготовительного примера 64 (2,50 г, 11,95 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли к суспензии 10% Pd/C (500 мг) в EtOH (10 мл). Смесь дегазировали и снова заполняли с помощью H<sub>2</sub> три раза и реакционную смесь перемешивали при 15°C в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 65 (2,2 г, 103%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 180,1.

Подготовительный пример 66: N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид



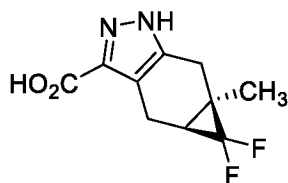
Раствор соединения Подготовительного примера 65 (2,20 г, 12,28 ммоль) в DMF (40 мл) обрабатывали Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (1,17 г, 6,14 ммоль), DMSO (2,18 мл, 30,7 ммоль) и 9 (3,76 г, 12,3 ммоль) в DMF (20 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%, затем MeOH/DCM 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения 66 (5,3 г, 92%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 466,2.

Подготовительный пример 67: N-этил-6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-амин



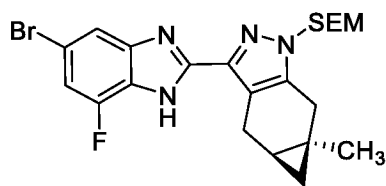
Суспензию  $\text{LiAlH}_4$  (326 мг, 8,59 ммоль) в THF (33 мл) при  $0^\circ\text{C}$  обрабатывали раствором соединения Подготовительного примера 66 (2 г, 4,3 ммоль) в THF (10 мл) и перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 72 ч. Смесь обрабатывали  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , а затем  $\text{MgSO}_4$  (4 г). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (1,03 г, 53%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.43-5.27 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.28-3.13 (m, 3H), 3.09 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.14 (dt, 1H), 0.96-0.84 (m, 2H), 0.39 (dd, 1H), 0.28 (t, 1H), -0.03 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  452,3.

Подготовительный пример 68: (4aS,5aR)-5,5-дифтор-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоновая кислота



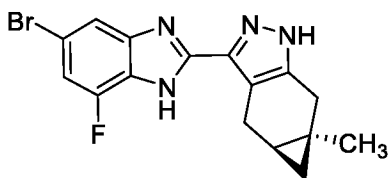
Раствор соединения Подготовительного примера 15 (1,0 г, 3,90 ммоль) в MeOH (12 мл) и воде (2,0 мл) при  $20^\circ\text{C}$  обрабатывали NaOH (468 мг, 11,7 ммоль). Через 32 ч смесь концентрировали и остаток разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и pH доводили до 4-5 с помощью 1M HCl. Полученную суспензию фильтровали и собирали твердые вещества. Твердые вещества сушили с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.03 (bs, 2H), 3.16 (d, 1H), 3.03-2.97 (m, 3H), 2.76 (dd, 1H), 1.75 (d, 1H), 1.33 (d, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  228,8.

Подготовительный пример 69: (4aS,5aR)-3-(5-бром-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол



Раствор соединения Подготовительного примера 9 (510 мг, 1,66 ммоль) в DMF (20,8 мл) обрабатывали 5-бром-3-фторбензол-1,2-диамином (358 мг, 1,75 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (380 мг, 2,00 ммоль) при КТ. Сосуд герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при  $150^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь вливали в 3% водн. LiCl (40 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2x40 мл). Органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-25%) с получением указанного в заголовке соединения (815 г, 98%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.50 (s, 1H), 7.23-7.07 (m, 1H), 5.52-5.41 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.25-3.07 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.26-1.13 (m, 2H), 0.88 (td, 2H), 0.44 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H), -0.04 (s, 9H).; ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  514,7 ( $^{79}\text{Br}$ ).

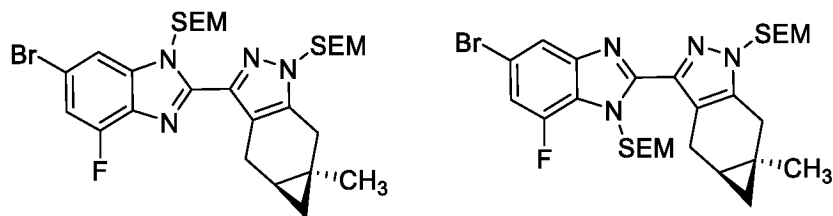
Подготовительный пример 70: (4aS,5aR)-3-(5-бром-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол



Раствор соединения Подготовительного примера 69 (100 мг, 0,20 ммоль) в TFA (2 мл) при  $10^\circ\text{C}$  обрабатывали  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (118 мг, 1,02 ммоль). Смесь перемешивали при  $10^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь концентрировали и остаток обрабатывали насыщ. водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией [преп. ВЭЖХ,  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$  (масс./0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )] с получением указанного в заголовке соединения (27,1 мг, 37%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.53 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.20-1.09 (m, 1H), 0.41 (dd, 1H), 0.24 (t, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  363,0 ( $^{79}\text{Br}$ ).

Подготовительный пример 71a: (4aS,5aR)-3-(6-бром-4-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол

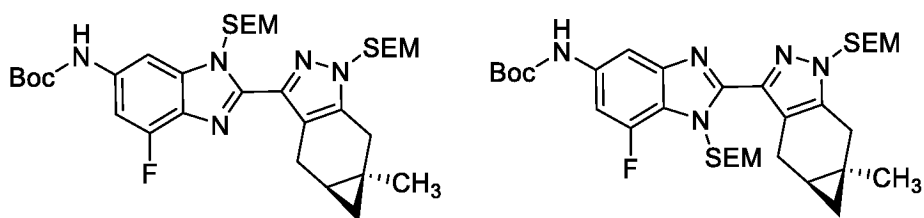
Подготовительный пример 71b: (4aS,5aR)-3-(5-бром-7-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол



Раствор соединения Подготовительного примера 70 (1,53 г, 3,11 ммоль) в THF (39 мл) при 0°C обрабатывали NaH (149 мг, 3,73 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли SEM-Cl (570 мг, 3,42 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 10°C. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3x40 мл) и органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-15%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (1,60 г, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.69 (dd, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 6.24-5.97 (m, 2H), 5.53-5.46 (m, 2H), 4.10 (q, 1H), 3.63 (dd, 2H), 3.53-3.36 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.78 (d, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.24 (t, 1H), 1.15 (dt, 1H), 0.92 (td, 2H), 0.76 (dt, 2H), 0.48-0.39 (m, 1H), 0.24 (td, 1H), -0.01 (s, 9H), -0.18 (s, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 622,8 (<sup>79</sup>Br).

Подготовительный пример 72a: трет-бутил-(4-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)карбамат

Подготовительный пример 72b: трет-бутил-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)карбамат

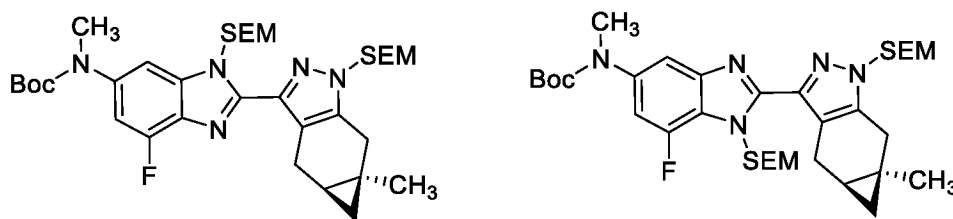


Порцию смеси соединений Подготовительных примеров 71a и 71b (712 мг, 1,15 ммоль), трет-бутилкарбамат (161 мг, 1,37 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (746 мг, 2,29 ммоль) в трет-амиловом спирте (11,5 мл) обрабатывали Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (105 мг, 0,12 ммоль) и трет-BuDavePhos (78 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 23

ч. Смесь концентрировали и неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-20%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (706 мг, 93%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.72 (s, 1H), 7.40-7.21 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.08-5.89 (m, 2H), 5.48 (d, 2H),  $\delta$  3.69-3.57 (m, 2H), 3.46 (dd, 1H), 3.25-3.02 (m, 3H), 2.78 (d, 1H), 2.50 (d, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.43 (d, 1H), 1.33-1.23 (m, 5H), 1.20-1.09 (m, 2H), 0.99-0.83 (m, 5H), 0.82-0.69 (m, 1H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H), -0.00 (s, 9H), -0.13 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  658,0.

Подготовительный пример 73a: *трет*-бутил-(4-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-ил)(метил)карбамат

Подготовительный пример 73b: *трет*-бутил-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)(метил)карбамат

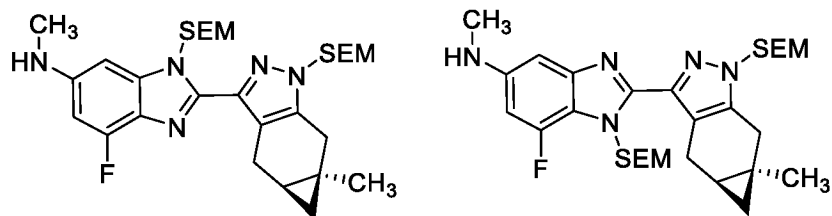


Порцию смеси соединений Подготовительных примеров 72a и 72b (235 мг, 0,36 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C обрабатывали NaN (21,4 мг, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин и обрабатывали метилйодидом (61 мг, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч и обрабатывали насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Органические экстракты собирали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-30%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (120 мг, 50%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.39 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.16-5.95 (m, 2H), 5.50 (d, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.27-3.05 (m, 4H), 2.79 (d, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.97-0.85 (m, 2H), 0.82-0.71 (m, 2H), 0.43 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H), -0.00 (s, 9H), -0.14 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  694,0.

Подготовительный пример 74a: 4-фтор-*N*-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-амин



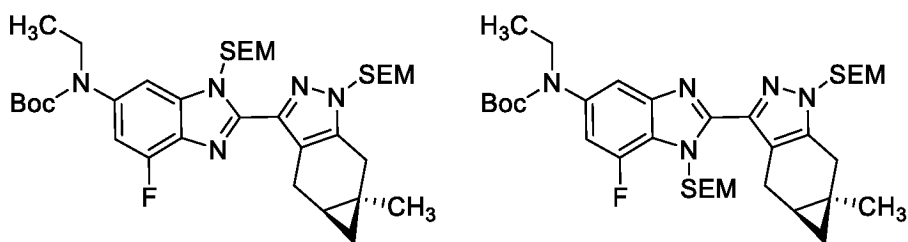
Подготовительный пример 74b: 7-фтор-N-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-амин



Смесь соединений Подготовительных примеров 73a и 73b (120 мг, 0,178 ммоль) в DCM (2,0 мл) при 0°C обрабатывали ZnBr<sub>2</sub> (201 мг, 0,89 ммоль). Смесь перемешивали в течение 12 ч, затем обрабатывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и смесь экстрагировали DCM (2x20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (111 мг, 109%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.51 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.25-3.03 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.17-1.10 (m, 1H), 0.92 (dd, 2H), 0.77 (t, 2H), 0.41 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H), -0.00 (s, 9H), -0.13 (s, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+Na)<sup>+</sup> 594,0.

Подготовительный пример 75a: *трет*-бутилэтил(4-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)карбамат

Подготовительный пример 75b: *трет*-бутилэтил(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)карбамат

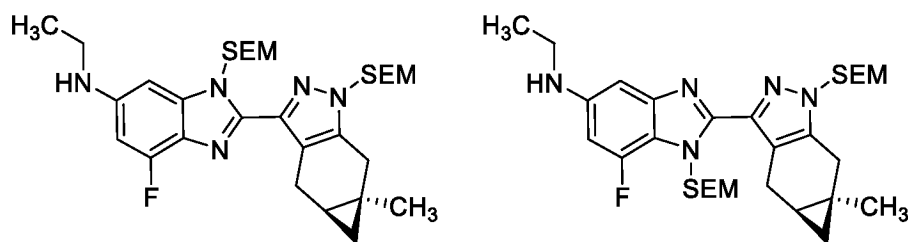


Смесь соединений Подготовительных примеров 72a и 72b (10,5 г, 16,0 ммоль) в THF (160 мл) при 0°C обрабатывали NaNH (1,27 г, 31,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и обрабатывали этилийодидом (3,30 г, 21 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (150 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x200 мл) и органические слои объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния,

EtOAc/PE 0-10%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (8,26 г, 75%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 453,3.

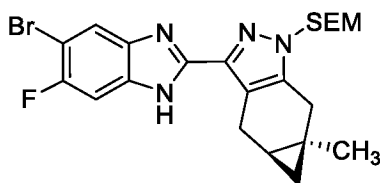
Подготовительный пример 76a: N-этил-4-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-амин

Подготовительный пример 76b: N-этил-7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-амин



Смесь соединений Подготовительных примеров 75a и 75b (10,39 г, 15,14 ммоль) в DCM (151 мл) при 0°C обрабатывали ZnBr<sub>2</sub> (17,1 г, 75,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь вливали в насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали DCM (2x100 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-10%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (6,14 г, 69,2%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) 586,2.

Подготовительный пример 77: (4aS,5aR)-3-(5-бром-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол

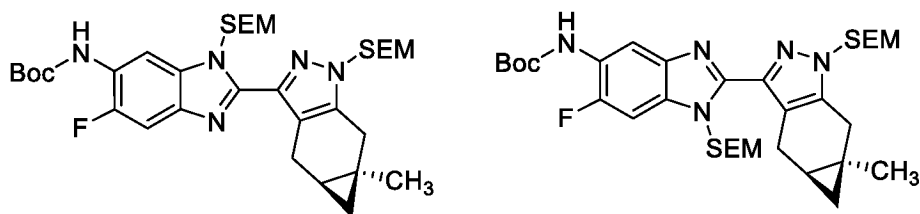


Раствор соединения Подготовительного примера 9 (467 мг, 1,52 ммоль) в DMF (19 мл) обрабатывали 4-бром-5-фторбензол-1,2-диамином (328 мг, 1,60 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (380 мг, 2,00 ммоль) при КТ. Сосуд герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 2 ч. Смесь вливали в 3% водн. LiCl (80 мл) и экстрагировали EtOAc (2x60 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией

(диоксид кремния, EtOAc/PE 0-25%) с получением указанного в заголовке соединения (644 мг, 86%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.96 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.46-5.28 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 3H), 2.74 (d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.21-1.10 (m, 1H), 0.95-0.83 (m, 2H), 0.43 (dd, 1H), 0.27 (t, 1H), -0.02 (s, 9H).

Подготовительный пример 78a: *tert*-бутил-(6-фтор-2-((4a*S*,5a*R*))-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)карбамат

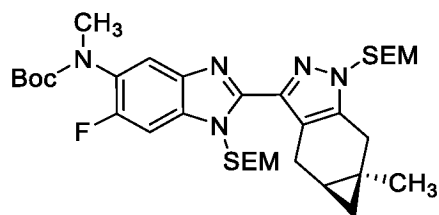
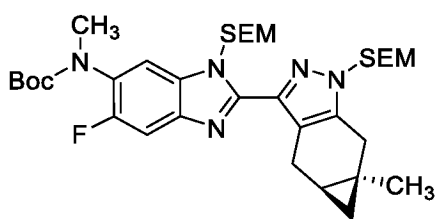
Подготовительный пример 78b: *tert*-бутил-(5-фтор-2-((4a*S*,5a*R*))-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)карбамат



Смесь соединений Подготовительных примеров 77 (800 мг, 1,29 ммоль), *tert*-бутилкарбамата (181 мг, 1,54 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (838 мг, 2,57 ммоль) в *tert*-амиловом спирте (12,9 мл) обрабатывали  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (59 мг, 0,64 ммоль) и (88 мг, 0,26 ммоль). Смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (59 мг, 0,64 ммоль) и (88 мг, 0,26 ммоль) и нагревание продолжали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси (480 мг, 57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.15-5.97 (m, 2H), 5.47-5.34 (m, 2H), 3.62-3.37 (m, 5H), 3.10 (t, 2H), 2.73 (d, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.12 (s, 1H), 0.99-0.77 (m, 4H), 0.39 (dd, 1H), 0.26 (q, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.13 (d, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  658,3.

Подготовительный пример 79a: *tert*-бутил-(6-фтор-2-((4a*S*,5a*R*))-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)(метил)карбамат

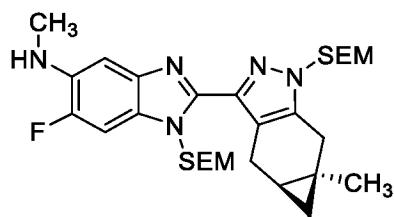
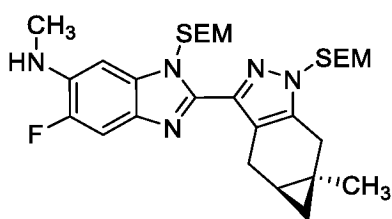
Подготовительный пример 79b: *tert*-бутил-(5-фтор-2-((4a*S*,5a*R*))-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)(метил)карбамат



Порцию смеси соединений Подготовительных примеров 78a и 78b (230 мг, 0,35 ммоль) в THF (4,6 мл) при 0°C обрабатывали NaH (21,0 мг, 0,52 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 20 мин, затем обрабатывали метилйодидом (124 мг, 0,87 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч смесь разбавляли насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2x10 мл). Органические экстракты собирали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-30%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (286 мг, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (s, 0.5H), 7.51 (d, 0.5H), 7.40 (s, 1H), 6.10 (d, 2H), 5.50-5.37 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 3H), 3.28 (d, 3H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.76 (d, 1H), 1.38 (s, 7H), 1.30 (d, 5H), 1.15 (dt, 1H), 0.98-0.81 (m, 4H), 0.42 (dd, 1H), 0.29 (t, 1H), 0.01 (s, 9H), -0.09 (d, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 672,5.

Подготовительный пример 80a: 5-фтор-N-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-амин

Подготовительный пример 80b: 6-фтор-N-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-амин



Смесь соединений Подготовительных примеров 79a и 79b (286 мг, 0,425 ммоль) в DCM (4,26 мл) при 0°C обрабатывали ZnBr<sub>2</sub> (479 мг, 2,13 ммоль). После перемешивания при 15°C в течение 12 ч смесь вливали в насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и полученную смесь экстрагировали DCM (2x20 мл). Органические экстракты собирали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-40%) с получением указанных в

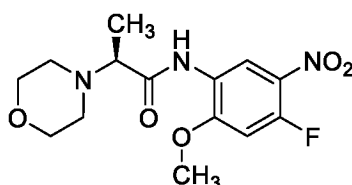
заголовке соединений в виде смеси (160 мг, 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d, 0.57H), 7.21 (d, 0.43H), 7.07 (d, 0.43H), 6.73 (d, 0.57H), 6.06 (d, 1H), 6.07-5.95 (m, 1H), 5.46-5.34 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.61-3.37 (m, 5H), 3.09 (t, 2H), 2.94 (d, 3H), 2.73 (d, 1H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.11 (d, 1H), 0.91 (t, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.38 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H), -0.02 (d, 9H), -0.12 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -131.20.; ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  572.

Подготовительный пример 81: 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилин



Раствор 4-фтор-2-метоксианилина (1590 мг, 11,27 ммоль) в конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (9,55 мл) обрабатывали твердым  $\text{KNO}_3$  (1140 мг, 11,3 ммоль) порциями при поддержании внутренней температуры ниже  $5^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $0^\circ\text{C}$  и смесь вливали в ледяную воду (100 мл), нейтрализовали медленным добавлением твердого  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2x60 мл). Органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.60 (s, 2H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  186,8.

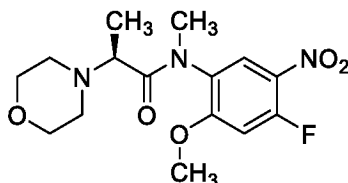
Подготовительный пример 82: (S)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 81 (590 мг, 3,17 ммоль) и соединения Подготовительного примера 19 (605 мг, 3,80 ммоль) в пиридине (45,3 мл) обрабатывали EDCI (1,22 г, 6,34 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем вливали в воду (30 мл). Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2x40 мл). Органические слои объединяли, промывали последовательно насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и рассолом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния,  $\text{EtOAc}/\text{PE}$  0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (586 мг, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.94 (s, 1H), 9.19 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.86-3.72 (m, 4H), 3.26 (q, 1H), 2.70-2.53 (m, 4H), 1.34 (d, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -118.16. ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 328,1; SFC метод: Chiral

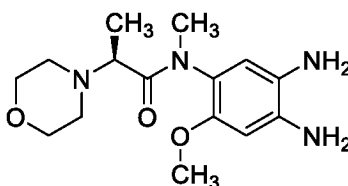
Tech AD-3 150 мм x 4,6 мм x 3 мкм, CO<sub>2</sub>/РА (0.05% *i*Pr<sub>2</sub>NEt) изократически 40%, 2,5 мл/мин, температура колонки 40°C, RT 4,027 мин (99,31%).

Подготовительный пример 83: (S)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Смесь соединения Подготовительного примера 82 (586 мг, 1,79 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C обрабатывали NaH (107 мг, 2,69 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин и обрабатывали метилйодидом (305 мг, 2,15 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч смесь разбавляли насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Органические экстракты собирали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (423 мг, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (d, 0.5H), 7.98 (d, 0.5H), 6.86 (dd, 1H), 4.03-3.93 (m, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H), 3.02-2.92 (m, 0.5H), 2.55 (dt, 1H), 2.48-2.37 (m, 0.5H), 2.24 (dp, 2H), 1.18 (d, 1H), 1.11 (d, 2H); ЖХ/МС *m/z* (M+H) 429,1.

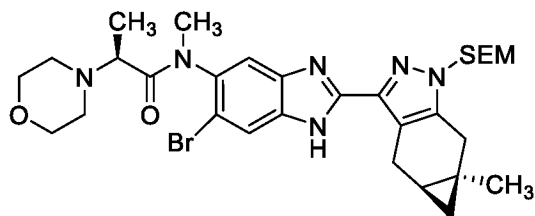
Подготовительный пример 84: (S)-N-(4,5-диамино-2-метоксифенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Смесь соединения Подготовительного примера 83 (400 мг, 0,934 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывали 10% Pd/C (100 мг) и MeOH (5 мл). Смесь дегазировали и снова заполняли с помощью аргона и H<sub>2</sub> три раза, затем перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (3 атм) при 25°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество 10% Pd/C (100 мг) и смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (3 атм) при 25°C в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, MeOH/DCM 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (239 мг, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.29 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.74 (d, 3H), 3.72-3.60 (m, 4H), 3.18-3.12 (m,

4H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 3H), 1.19 (d, 1H), 1.14 (d, 2H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) 309,2.

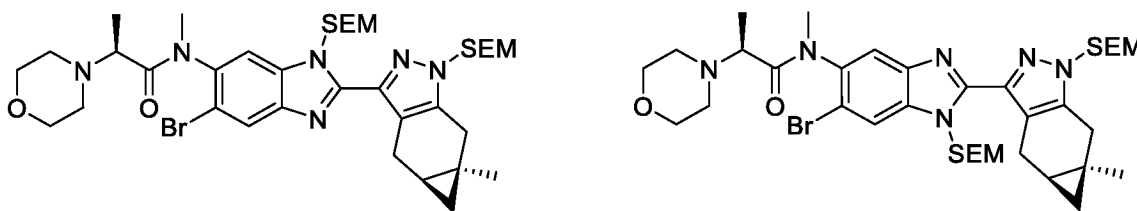
Подготовительный пример 85: (S)-N-(6-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Смесь соединения Подготовительного примера 40 (900 мг, 2,52 ммоль) в DMF (30 мл) при 20°C обрабатывали 9 (722 мг, 2,52 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (479 мг, 2,52 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 15 ч и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (703 мг, 43,4%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 643,2/645,2 (<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 86a: (S)-N-(6-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

Подготовительный пример 86a: (S)-N-(6-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

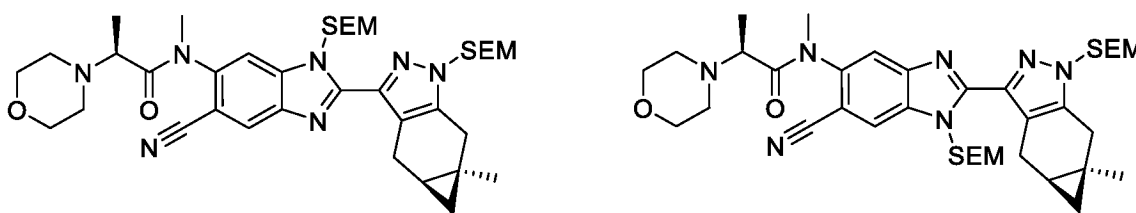


Раствор соединения Подготовительного примера 85 (600 мг, 0,93 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C обрабатывали NaNH (48,5 мг, 1,21 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли SEM-Cl (233 мг, 1,40 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (1 мл) и разбавляли 3:1 EtOAc/H<sub>2</sub>O (200 мл). Органический слой собирали и водный слой экстрагировали EtOAc (150 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния,

EtOAc/PE 0-100%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (705 мг, 98%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 773,0/775,0 (<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br).

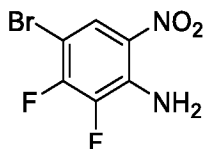
Подготовительный пример 87a: (S)-N-(6-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

Подготовительный пример 87b: (S)-N-(6-циано-1-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



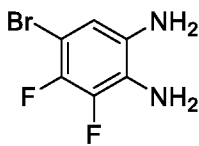
Порцию смеси соединений Подготовительных примеров 86a и 86b (200 мг, 0,258 ммоль) в NMP (10 мл) при 20°C обрабатывали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30,0 мг, 0,026 ммоль) и Zn(CN)<sub>2</sub> (152 мг, 1,29 ммоль). Полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 160°C в течение 1,5 ч. Смесь вливали в EtOAc/H<sub>2</sub>O (50/10 мл) и органический слой собирали. Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические экстракты объединяли, промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (165 мг, 89%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 720,3.

Подготовительный пример 88: 4-бром-2,3-дифтор-6-нитроанилин



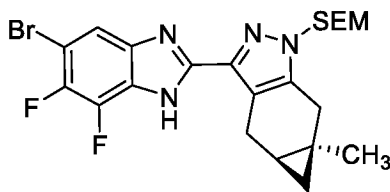
Раствор 2,3-дифтор-6-нитроанилина (10,0 г, 57,4 ммоль) в DMF (230 мл) при 15°C обрабатывали N-бромсукцинимидом (12,3 г, 68,9 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 6 ч, затем охлаждали до КТ и вливали в ледяную воду. Смесь экстрагировали EtOAc (2x100 мл) и органические экстракты объединяли, промывали рассолом и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (13,5 г, 93%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (dd, 1H), 6.24 (s, 2H).



Подготовительный пример 89: 5-бром-3,4-дифторбензол-1,2-диамин

Раствор соединения Подготовительного примера 88 (13,5 г, 53,4 ммоль) в EtOH (296 мл) при 20°C обрабатывали SnCl<sub>2</sub> (48,2 г, 213 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (200 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Смесь фильтровали и собранные твердые вещества промывали EtOAc (100 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-60%) с получением указанного в заголовке соединения (8,50 г, 71,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.63 (dd, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.35 (s, 2H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 223,1/225,0 (<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br).

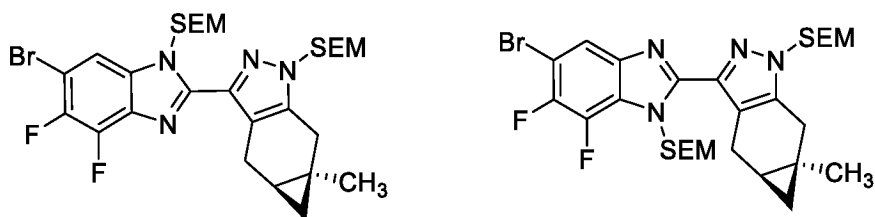
Подготовительный пример 90: (4a*S*,5a*R*)-3-(5-бром-6,7-дифтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол



Раствор соединения Подготовительного примера 89 (5,0 г, 22,42 ммоль) в DMF (112 мл) при КТ обрабатывали соединением Подготовительного примера 9 (6,87 г, 22,4 ммоль), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (2,13 г, 11,2 ммоль) и DMSO (4,38 г, 56,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Смесь вливали в 3% водн. LiCl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2x80 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (10,17 г, 89%). ЖХ/МС *m/z* (M+H) 509,3/511,3 (<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 91а: (4a*S*,5a*R*)-3-(6-бром-4,5-дифтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол

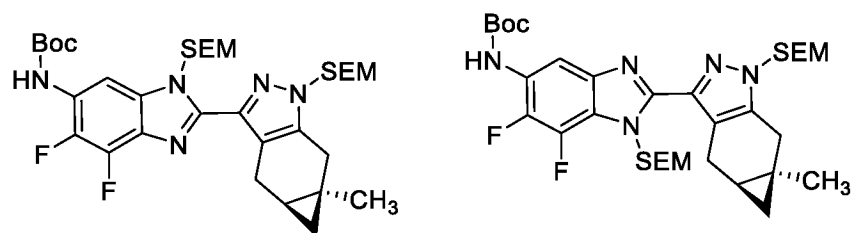
Подготовительный пример 91b: (4a*S*,5a*R*)-3-(5-бром-6,7-дифтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол



Раствор соединения Подготовительного примера 90 (10,95 г, 2,49 ммоль) в THF (269 мл) при 0°C добавляли NaH (1,29 г, 32,2 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли SEM-Cl (3,94 г, 23,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Смесь вливали в насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Органические экстракты собирали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-20%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (12,49 г, 90,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7.74 (ddd, 1H), 6.26-5.99 (m, 2H), 5.49 (d, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.45 (dt, 2H), 3.23 (dd, 2H), 3.08 (td, 1H), 2.78 (dd, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.15 (dt, 1H), 0.91 (td, 2H), 0.77 (ddd, 2H), 0.43 (dd, 1H), 0.24 (q, 1H), -0.01 (d, 9H), -0.14 (s, 4H), -0.17 (s, 5H).

Подготовительный пример 92a: *трет*-бутил-(4,5-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-ил)карбамат

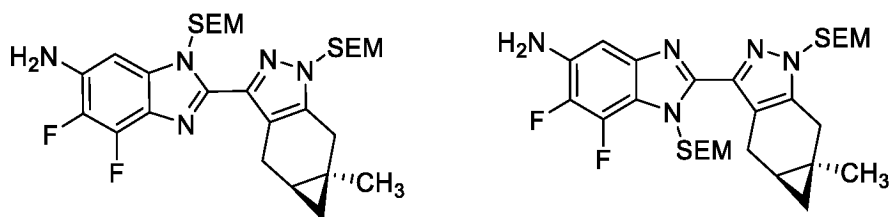
Подготовительный пример 92b: *трет*-бутил-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)карбамат



Порцию смеси соединений Подготовительных примеров 91a и 91b (9,45 г, 14,7 ммоль) в *трет*-амиловом спирте (148 мл) при КТ обрабатывали *трет*-бутилкарбаматом (2,60 г, 22,2 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,63 г, 29,5 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,35 г, 1,48 ммоль) и (1,01 г, 2,95 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-16%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (4,24 г, 43%). ЖХ/МС *m/z* (M+H) 676,3.

Подготовительный пример 93a: 4,5-дифтор-2-((4aS,5aR)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-амин

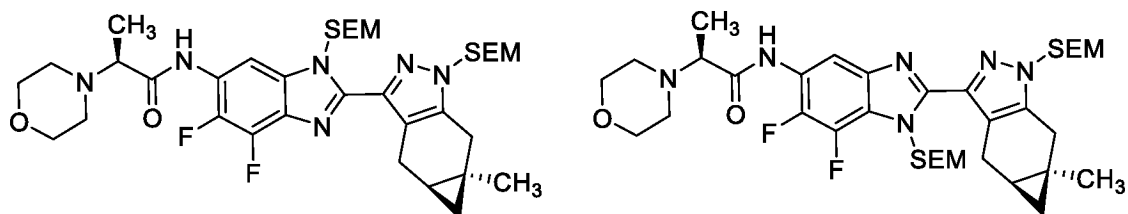
Подготовительный пример 93b: 6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-амин



Смесь 92a и 92b (5,27 г, 7,79 ммоль) в DCM (78,0 мл) при 0°C обрабатывали ZnBr<sub>2</sub> (8,78 г, 39,0 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч и вливали в насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (70 мл). Смесь экстрагировали DCM (2x80 мл) и органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-25%, затем MeOH/EtOAc 0-15%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (2,8 г, 62,4%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 576,3.

Подготовительный пример 94a: (S)-N-(4,5-дифтор-2-((4aS,5aR)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-морфолинопропанамид

Подготовительный пример 94b: (S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид

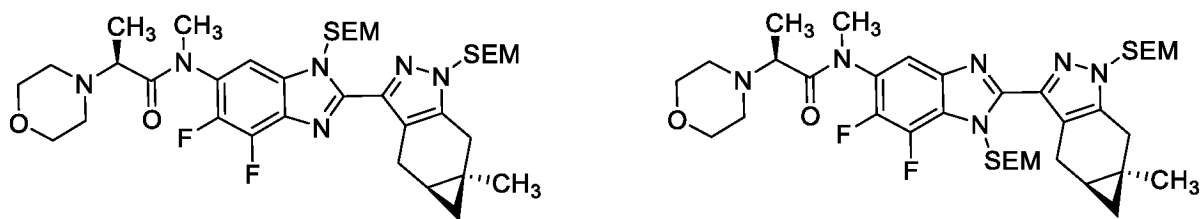


Смесь соединений Подготовительных примеров 93a и 93b (2,80 г, 4,86 ммоль) в пиридине (69,5 мл) при 0°C обрабатывали соединением Подготовительного примера 19 (1,12 г, 7,05 ммоль) и EDCI (1,86 г, 9,72 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение

19 ч, разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-25%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (3,07 г, 88,1%). ЖХ/МС *m/z* (M+H) 717,6.

Подготовительный пример 95a: (S)-N-(4,5-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

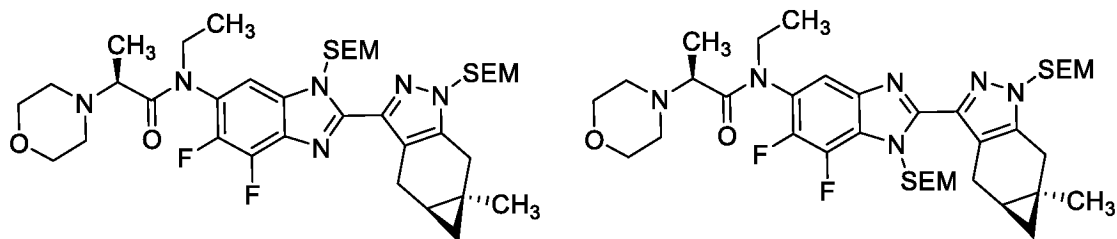
Подготовительный пример 95b: (S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор смеси соединений Подготовительных примеров 94a и 94b (3,07 г, 4,28 ммоль) в THF (61 мл) при 0°C обрабатывали NaNH (257 мг, 6,42 ммоль). После перемешивания 30 мин при 15°C добавляли метилйодид (729 мг, 5,14 ммоль) и смесь перемешивали при КТ 3 ч. Смесь разбавляли насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (80 мл) и экстрагировали EtOAc (2x80 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-50%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (3,26 г, 100%). ЖХ/МС *m/z* (M+H) 731,4.

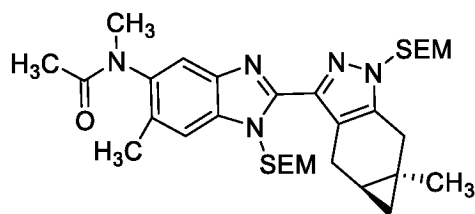
Подготовительный пример 96a: (S)-N-(4,5-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-N-этил-2-морфолинопропанамид

Подготовительный пример 96b: (S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-этил-2-морфолинопропанамид



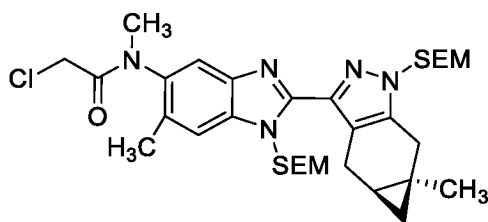
Раствор порции смеси соединений Подготовительных примеров 94а и 94b (55 мг, 0,08 ммоль) в THF (1,10 мл) при 0°C обрабатывали NaH (4,60 мг, 0,12 ммоль). После перемешивания 30 мин при КТ добавляли этилийодид (14 мг, 0,09 ммоль) и смесь перемешивали в течение 22 ч. Смесь разбавляли насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2x15 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси. ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) 745,1.

Подготовительный пример 97: *N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)ацетамид



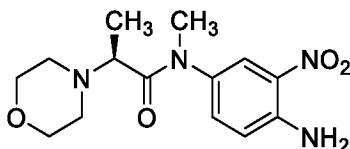
Раствор соединения Подготовительного примера 62 (4,74 г, 9,88 ммоль) в THF (124 мл) при 0°C обрабатывали NaH (474 мг, 11,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли SEM-Cl (1,81 г, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и нагревали до 10°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-40%) с получением указанного в заголовке соединения (2,42 г, 40%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 610,3.

Подготовительный пример 98: 2-хлор-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)ацетамид



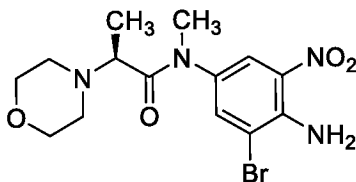
Раствор соединения Подготовительного примера 97 (848 мг, 1,39 ммоль) в THF (22 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  обрабатывали раствором LDA (0,76 мл, 2 н. в смеси THF/гептан). Смесь перемешивали при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и добавляли бензолсульфонилхлорид (577 мг, 3,27 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-10^{\circ}\text{C}$ , затем обрабатывали насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (404 мг, 45%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.20-5.93 (m, 2H), 5.53-5.33 (m, 2H), 3.92-3.66 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.74 (d, 1H), 2.34 (d, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.13 (dt, 1H), 0.91 (ddd, 2H), 0.86-0.72 (m, 2H), 0.46-0.33 (m, 1H), 0.26 (q, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.12 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  644,3.

Подготовительный пример 99: (S)-N-(4-амино-3-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично Подготовительному примеру 38, начиная с 4-хлор-3-нитроанилина и соединения Подготовительного примера 19. ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  309,0.

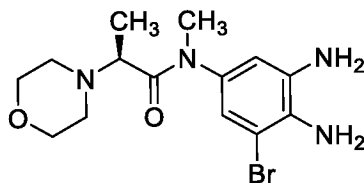
Подготовительный пример 100: (S)-N-(4-амино-3-бром-5-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 99 (1,20 г, 3,89 ммоль) в DMF (20 мл) при  $20^{\circ}\text{C}$  обрабатывали бромом (1,24 г, 7,78 ммоль). Смесь перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и обрабатывали  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 мл). Смесь

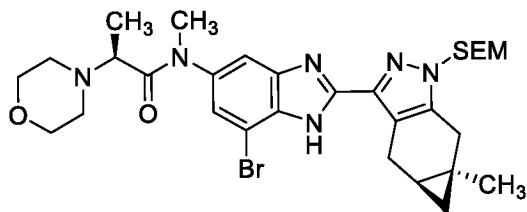
концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, 41%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 388,8 (<sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 101: (S)-N-(3,4-диамино-5-бромфенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 100 (900 мг, 2,32 ммоль) в EtOH (80 мл) обрабатывали конц. HCl (1 мл) и порошком железа (389 мг, 6,97 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до pH 7 путем добавления конц. NH<sub>4</sub>OH (2 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток переносили в DCM (60 мл), перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (802 мг, 87%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 356,9 (<sup>79</sup>Br).

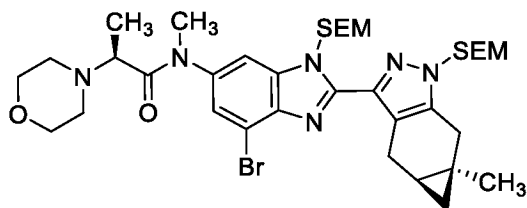
Подготовительный пример 102: (S)-N-(7-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[л]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Смесь соединения Подготовительного примера 9 (601 мг, 1,96 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли к 101 (700 мг, 1,96 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (373 мг, 1,96 ммоль) и смесь нагревали при 110°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (730 мг, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.53-5.24 (m, 2H), 3.66 (t, 4H), 3.61-3.48 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 3H), 2.75 (d, 1H), 2.56 (dt, 2H), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.14 (t, 4H), 0.92 (ddd, 2H), 0.43 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H), -0.01 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 645,0 (<sup>81</sup>Br).

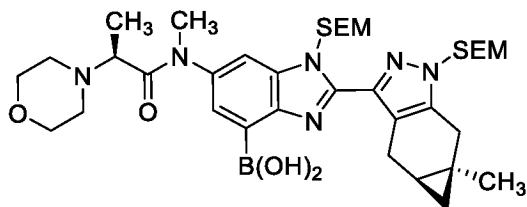
Подготовительный пример 103: (S)-N-(4-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[л]индазол-3-ил)-1-

((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 102 (700 мг, 1,09 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C обрабатывали NaH (57 мг, 1,41 ммоль) и SEM-Cl (272 мг, 1,63 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (1 мл). Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x150 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (770 мг, 92%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 775,2 (<sup>81</sup>Br).

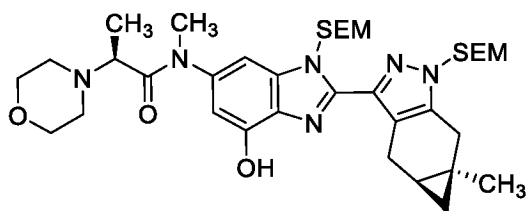
Подготовительный пример 104: (2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-6-((*S*)-*N*-метил-2-морфолинопропанамидо)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-ил)бороновая кислота



Раствор соединения Подготовительного примера 103 (328 мг, 0,424 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) обрабатывали KOAc (125 мг, 1,27 ммоль), бис(пинаколато)дибором (323 мг, 1,27 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (31 мг, 0,0424 ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 15 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%, затем MeOH/EtOAc 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (245 мг, 86%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 739,2 (<sup>79</sup>Br).

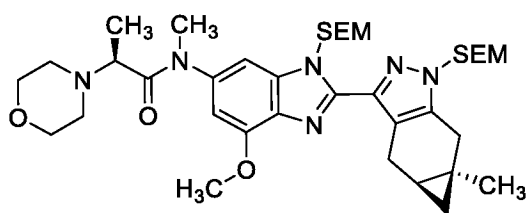
Подготовительный пример 105: (S)-*N*-(4-гидрокси-2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид





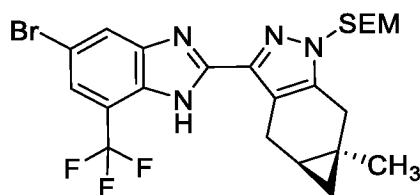
Раствор соединения Подготовительного примера 104 (350 мг, 0,224 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C обрабатывали раствором  $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (104 мг, 0,673 ммоль) в воде (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Смесь распределяли между водой (10 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 94%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 711,3.

Подготовительный пример 106: (S)-N-(4-метокси-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[ф]индазол-3-ил)-1H-бензо[д]имидазол-6-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 105 (150 мг, 0,211 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C обрабатывали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (88 мг, 0,63 ммоль) и метилйодидом (45 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (153 мг, 100%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 725,3.

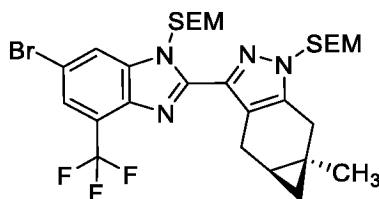
Подготовительный пример 107: (4aS,5aR)-3-(5-бром-7-(трифторметил)-1H-бензо[д]имидазол-2-ил)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[ф]индазол



Раствор соединения Подготовительного примера 9 (288 мг, 0,94 ммоль) в DMF (10 мл) обрабатывали 5-бром-3-(трифторметил)бензол-1,2-диамином (240 мг, 0,94

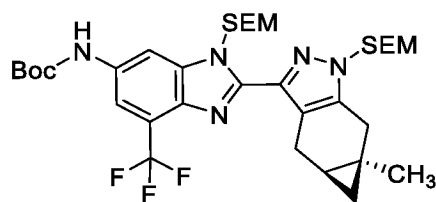
ммоль) и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (179 мг, 0,94 ммоль). Смесь нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 15 ч и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 84%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 543,1 (<sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 108: (4a*S*,5a*R*)-3-(6-бром-4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол



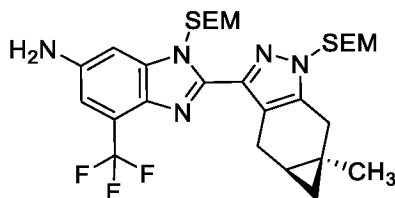
Раствор соединения Подготовительного примера 107 (350 мг, 0,65 ммоль) в THF (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  обрабатывали NaH (34 мг, 0,84 ммоль) и SEM-Cl (162 мг, 0,97 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и обрабатывали насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 мл). Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x150 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 99%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 673,0 (<sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 109: *tert*-бутил-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)карбамат



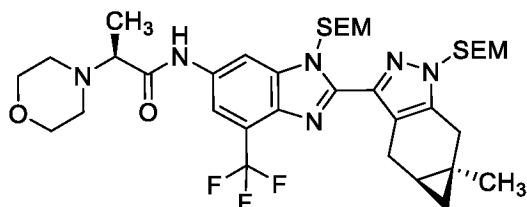
Раствор соединения Подготовительного примера 108 (380 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в *tert*-амиловом спирте (10 мл) обрабатывали  $\text{BOC}_2\text{O}$  (199 мг, 1,7 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (369 мг, 1,13 ммоль), (77 мг, 0,23 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (52 мг, 0,057 ммоль). Смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE + 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (223 мг, 56%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 708,4.

Подготовительный пример 110: 2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-амин



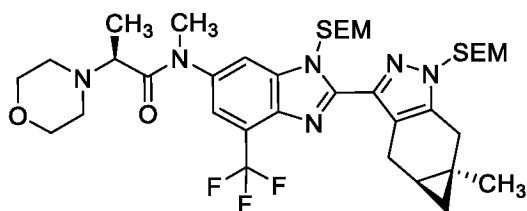
Раствор соединения Подготовительного примера 109 (220 мг, 0,31 ммоль) в DCM (20 мл) обрабатывали ZnBr<sub>2</sub> (350 мг, 1,55 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 90%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 608,2.

Подготовительный пример 111: (S)-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-2-морфолинопропанамид



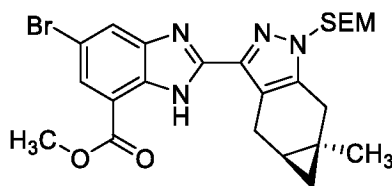
Раствор соединения Подготовительного примера 110 (170 мг, 0,28 ммоль) и 19 (89 мг, 0,56 ммоль) в пиридине (5 мл) обрабатывали EDCI (107 мг, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, 60%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 749,4.

Подготовительный пример 112: (S)-*N*-метил-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-2-морфолинопропанамид



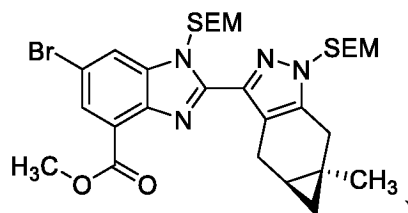
Раствор соединения Подготовительного примера 111 (125 мг, 0,17 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C обрабатывали NaH (10 мг, 0,25 ммоль), а затем метилйодидом (36 мг, 0,25 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (0,3 мл). Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (127 мг, 99%).

Подготовительный пример 113: Метил-5-бром-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-7-карбоксилат



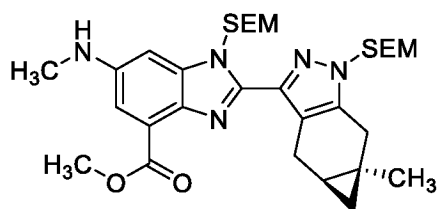
Смесь метил-2,3-диамино-5-бромбензоата (720 мг, 2,94 ммоль), 9 (990 мг, 3,32 ммоль) и NaHSO<sub>3</sub> (336 мг, 3,23 ммоль) в EtOH (14,7 мл) и воде (2,5 мл) нагревали при 90°C на воздухе в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой. Смесь экстрагировали DCM (x3) и объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток перемешивали в смеси гептан:EtOAc (1:1, 10 мл) в течение 18 ч и полученный твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (842 мг, 54%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.85 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 5.50-5.33 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.17 (dt, 1H), 0.92 (td, 2H), 0.43 (dd, 1H), 0.27 (t, 1H), -0.02 (s, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 531,5.

Подготовительный пример 114: Метил-6-бром-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-карбоксилат



Суспензию NaH (4147 мг, 10,4 ммоль) в THF (6 мл) при 0°C обрабатывали раствором соединения Подготовительного примера 113 (2,77 г, 5,22 ммоль) в THF (24 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли SEM-Cl (1310 мг, 7,83 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (5 мл). Органический растворитель выпаривали и полученную смесь экстрагировали DCM (x4). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-60%) с получением указанного в заголовке соединения (2,88 г, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 6.18 (d, 2H), 5.49-5.33 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.63 (d, 1H), 3.52 (dt, 4H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.74 (d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (dt, 1H), 0.94-0.80 (m, 4H), 0.41 (dd, 1H), 0.29 (t, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.12 (s, 9H).

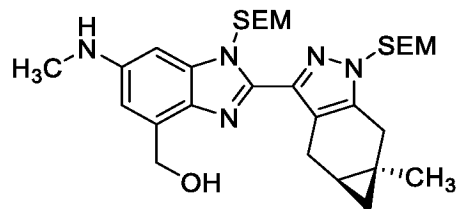
Подготовительный пример 115: Метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-6-(метиламино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-карбоксилат



Раствор соединения Подготовительного примера 114 (420 мг, 0,635 ммоль) в DMF (4,2 мл) добавляли в сосуд, содержащий MeNH<sub>2</sub>·HCl (64 мг, 0,95 ммоль), CuI (10 мг, 0,051 ммоль), *N*-(2,6-диметилфенил)-6-гидроксипиколоинамид (25 мг, 0,10 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (404 мг, 1,9 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc. Смесь экстрагировали водой (x2). Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-70%) с получением указанного в заголовке соединения (231 мг, 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.13 (d, 2H), 5.46-5.35 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.64-3.43 (m, 5H), 3.22-3.07 (m, 2H), 2.94

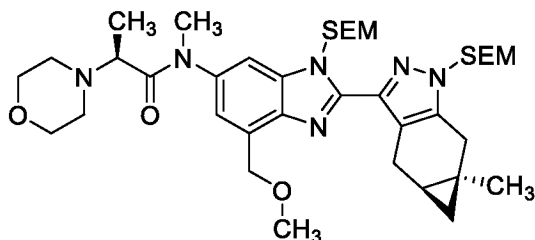
(s, 3H), 2.73 (d, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.13 (dt, 1H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.86-0.76 (m, 2H), 0.39 (dd, 1H), 0.30 (t, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.13 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 612,5.

Подготовительный пример 116: 2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-6-(метиламино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-ил)метанол



Раствор LiAlH<sub>4</sub> (15 мг, 0,39 ммоль) в тетрагидрофуране (0,39 мл) при 0°C обрабатывали по каплям раствором соединения Подготовительного примера 115 (158 мг, 0,26 ммоль) в THF (1,3 мл). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали насыщ. водн. раствором сегнетовой соли (тарترات калия натрия). Смесь экстрагировали EtOAc (x2) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 20-100%) с получением указанного в заголовке соединения (103 мг, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.59 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.17-5.94 (m, 2H), 5.47-5.34 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.65-3.45 (m, 4H), 3.39 (d, 1H), 3.10 (dd, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.10 (dt, 1H), 0.91 (ddd, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H), 0.39 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.11 (s, 9H).

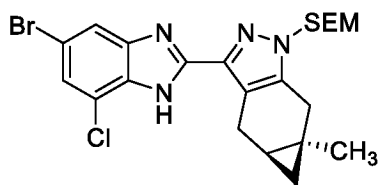
Подготовительный пример 117: (S)-*N*-(4-(метоксиметил)-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 116 (102 мг, 0,18 ммоль) и 19 (42 мг, 0,262 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали EDCI (84 мг, 0,44 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток распределяли

между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, [10:1 NH<sub>4</sub>OH/MeOH]/DCM 0-16%) с получением смеси *N*- и *O*-ацилпродуктов. Смесь переносили в THF (1 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли NaNH (18 мг, 0,45 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем обрабатывали метилйодидом (42 мг, 0,30 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 20-100%) с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 47%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.08 (d, 2H), 5.49-5.36 (m, 2H), 4.98 (d, 2H), 3.65 (t, 4H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (q, 1H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.73 (d, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.39 (dd, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.90 (ddd, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H), 0.41 (dd, 1H), 0.27 (t, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.12 (s, 9H).

Подготовительный пример 118: (4a*S*,5a*R*)-3-(5-бром-7-хлор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол

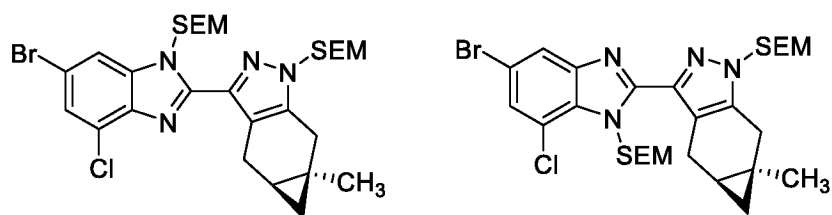


Смесь 1,2-диамино-5-бром-3-хлорбензола (200 мг, 0,90 ммоль), NaHSO<sub>3</sub> (103 мг, 0,99 ммоль) и соединения Подготовительного примера 9 (304 мг, 0,99 ммоль) в EtOH (3,7 мл) и воде (0,8 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой. После удаления EtOH при пониженном давлении смесь экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.13 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.48 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.01 (dd, 1H),

2.73 (d, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.16 (ddd, 1H), 0.84 (td, 2H), 0.41 (dd, 1H), 0.17 (dd, 1H), -0.06 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 507,4 (<sup>79</sup>Br).

Подготовительный пример 119a: (4a*S*,5a*R*)-3-(5-бром-7-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол

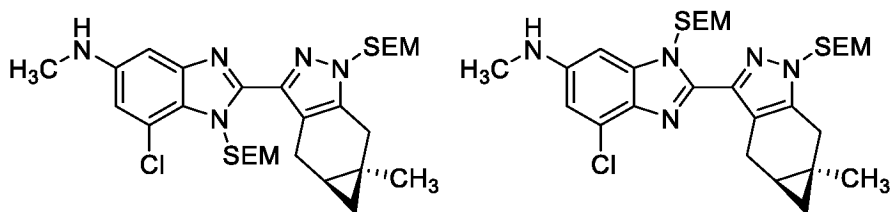
Подготовительный пример 119b: (4a*S*,5a*R*)-3-(6-бром-4-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол



Раствор соединения Подготовительного примера 118 (390 мг, 0,77 ммоль) в THF (3,8 мл) обрабатывали NaH (59 мг, 1,54 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли SEM-Cl (205 мг, 1,23 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl. THF выпаривали. Оставшуюся смесь экстрагировали EtOAc (x4). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 0-30%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (425 мг, 87%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 637,6 (<sup>79</sup>Br).

Подготовительный пример 120: 7-хлор-*N*-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-амин

Подготовительный пример 121: 4-хлор-*N*-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-амин



Раствор смеси соединений Подготовительных примеров 119a и 119b (542 мг, 0,85 ммоль) в DMF (5,7 мл) добавляли к MeNH<sub>2</sub>·HCl (86 мг, 1,27 ммоль), CuI (13 мг, 0,068 ммоль), *N*-(2,6-диметилфенил)-6-гидроксипиколинамиду (33 мг, 0,14 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

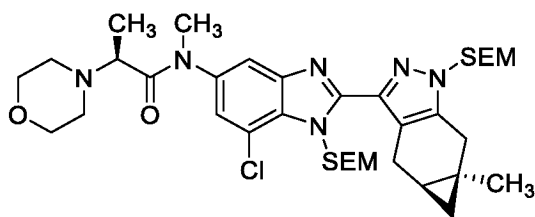


(541 мг, 2,6 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (x 3) и рассолом. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 0-30%) с получением указанных в заголовке соединений. (Ссылка: Bernhardson, D. J., Widlicka, D. W., Singer, R. A., *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 1538-1551).

Соединение Подготовительного примера 120: (121 мг, 24%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.66 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.03 (d, 2H), 5.44-5.34 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 5H), 3.11 (d, 2H), 3.07 (d, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (d, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.11 (ddd, 1H), 0.95-0.87 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 2H), 0.38 (dd, 1H), 0.27 (dd, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.12 (s, 9H). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 588,6.

Соединение Подготовительного примера 121: (162 мг, 33%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.57 (dd, 2H), 3.41–3.27 (m, 3H), 3.13 (d, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.73 (d, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.10 (ddd, 1H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.75 (td, 2H), 0.39 (dd, 1H), 0.27 (dd, 1H), -0.01 (s, 9H), -0.16 (s, 9H). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 588,6.

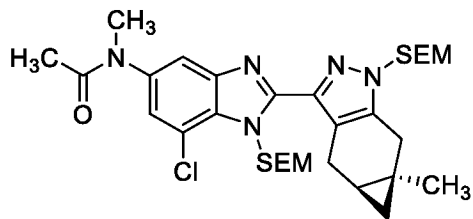
Подготовительный пример 122: (S)-N-(7-хлор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Смесь соединения Подготовительного примера 19 (24,4 мг, 0,15 ммоль), 120 (82 мг, 0,14 ммоль), пиридина (0,56 мл, 0,70 ммоль) и Т<sub>3</sub>Р (50 масс.% в EtOAc, 0,17 мл, 0,28 ммоль) в EtOAc (0,9 мл) перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь обрабатывали DMF (0,6 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение дополнительных 24 ч. Смесь разбавляли EtOAc и водой. После разделения слоев органический слой промывали водой (x2) и рассолом. Оставшуюся органическую фракцию сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны, 10-80% градиент) с получением указанного в заголовке соединения (42,8 мг, 42%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.38 (d, 2H), 5.45 (d, 1H),

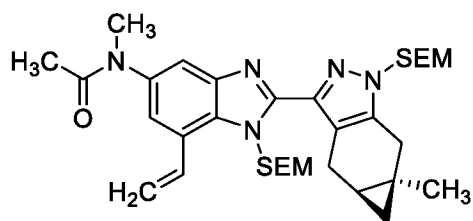
5.41 (d, 1H), 3.65 (dd, 4H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (q, 1H), 3.14 (d, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.57 (ddd, 2H), 2.32 (ddd, 2H), 1.77 (brs, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.18-1.06 (m, 4H), 0.91 (ddd, 2H), 0.78 (td, 2H), 0.41 (dd, 1H), 0.26 (dd, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.16 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 729,7.

Подготовительный пример 123: *N*-(7-хлор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метилацетамид



Раствор соединения Подготовительного примера 120 (785 мг, 1,33 ммоль) в DCM охлаждали до 0°C. Раствор обрабатывали Et<sub>3</sub>N (0,56 мл, 4,00 ммоль) и ацетилхлоридом (0,14 мл, 2,00 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и обрабатывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали DCM (x3) и объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения 123 (807 мг, 64%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 630,5.

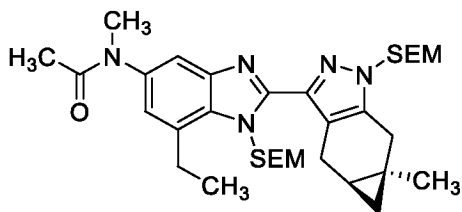
Подготовительный пример 124: *N*-метил-*N*-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7-винил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)ацетамид



Смесь соединения Подготовительного примера 123 (675 мг, 1,07 ммоль), комплекса 2,4,6-тривинилциклотрибороксан-пиридин (297 мг, 1,24 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9,3 мг, 0,04 ммоль) и SPhos (34 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (5,4 мл) добавляли 3М K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,82 мл, 2,47 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали EtOAc. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>),

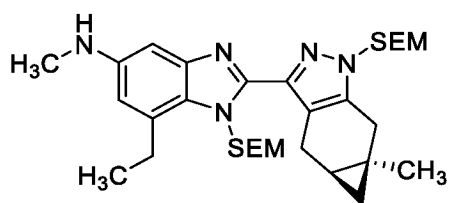
фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (391 мг, 59%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 622,5.

Подготовительный пример 124а: N-(7-этил-2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метилацетамид



Раствор соединения Подготовительного примера 124 (87 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали 10% Pd/C (20 мг). Смесь дегазировали N<sub>2</sub> и снова заполняли с помощью H<sub>2</sub> три раза. Смесь перемешивали при КТ в атмосфере H<sub>2</sub> (3 атм) в течение 18 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, количеств.). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.14 (q, 2H), 5.54-5.37 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 3H), 3.07 (dd, 1H), 2.74 (d, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.11 (dt, 1H), 0.91 (td, 2H), 0.79-0.64 (m, 2H), 0.39 (dd, 1H), 0.24 (t, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.18 (s, 9H).

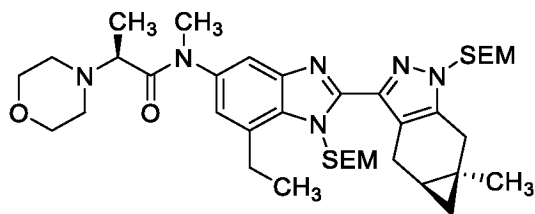
Подготовительный пример 125: 7-этил-N-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-амин



Раствор соединения Подготовительного примера 124 (86 мг, 0,14 ммоль) в смеси 1:1 EtOH:вода обрабатывали KOH (155 мг, 2,76 ммоль). Смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 72 ч. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой, экстрагировали DCM (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 0-80% градиент) с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 46%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.88 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.13-5.90 (m, 2H), 5.50-5.29 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.33 (d, 1H), 3.25 (dd, 2H), 3.16-3.01 (m, 4H), 2.89

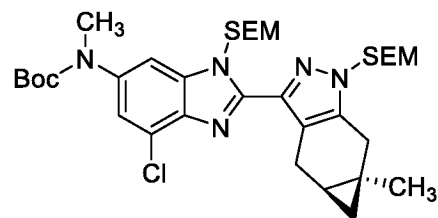
(s, 3H), 2.77-2.69 (m, 1H), 1.32 (t, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.96-0.83 (m, 3H), 0.72 (td, 2H), 0.38 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H), -0.01 (s, 9H), -0.16 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 582,5.

Подготовительный пример 126: (S)-N-(7-этил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 125 (37 мг, 0,064 ммоль) и соединения Подготовительного примера 19 (15 мг, 0,095 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали EDCI (31 мг, 0,159 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток разбавляли водой. Органический слой экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.55-5.34 (m, 2H), 3.65 (dt, 4H), 3.57 (td, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (q, 1H), 3.15 (q, 3H), 3.06 (dd, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.40 (dt, 2H), 1.34 (t, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (d, 1H), 1.17 (d, 3H), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.92 (ddd, 2H), 0.75 (td, 2H), 0.40 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H), -0.01 (s, 9H), -0.16 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 723,7.

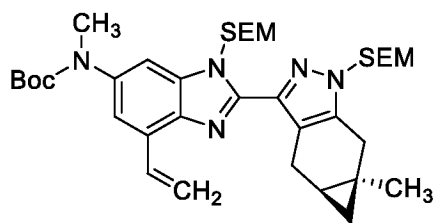
Подготовительный пример 127: *tert*-бутил-(4-хлор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)(метил)карбамат



Раствор соединения Подготовительного примера 121 (740 мг, 1,26 ммоль) в THF (6,3 мл) обрабатывали Et<sub>3</sub>N (0,35 мл, 2,52 ммоль), Boc<sub>2</sub>O (412 мг, 1,89 ммоль) и DMAP (154 мг, 1,26 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч и добавляли

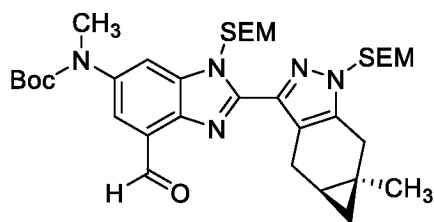
дополнительные количества Et<sub>3</sub>N (0,35 мл, 2,52 ммоль), Вос<sub>2</sub>O (412 мг, 1,89 ммоль) и DMAP (154 мг, 1,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали еще 36 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (637,3 мг, 74%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.08 (d, 2H), 5.43 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 3.59-3.46 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.73 (d, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.17-1.08 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H), 0.40 (dd, 1H), 0.27 (dd, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.12 (s, 9H).

Подготовительный пример 128: трет-бутилметил(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4-винил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)карбамат



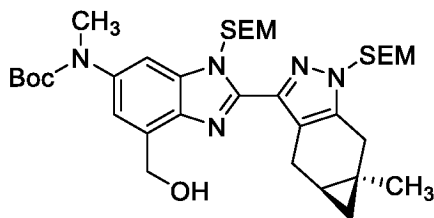
Смесь соединения Подготовительного примера 127 (450 мг, 0,71), комплекса винилбороновый ангидрид-пиридин (258 мг, 1,07 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (8,0 мг, 0,036 ммоль) и SPhos (29,3 мг, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (3,6 мл) обрабатывали 3М K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,71 мл, 2,14 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали EtOAc. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (367 мг, 76%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.56 (dd, 1H), 5.43 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 3.61-3.49 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.73 (d, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (ddd, 1H), 0.91 (ddd, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H), 0.41 (dd, 1H), 0.28 (dd, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.12 (s, 9H).

Подготовительный пример 129: трет-бутил-(4-формил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)(метил)карбамат



Раствор соединения Подготовительного примера 128 (366 мг, 0,54 ммоль) в пиридине (2,7 мл) и THF (2,7 мл) при 0°C обрабатывали OsO<sub>4</sub> (4 масс.% в воде, 5,1 мл, 0,81 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем при КТ в течение дополнительных 18 ч. Смесь обрабатывали 10% водн. NaHSO<sub>3</sub> (15 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь концентрировали и экстрагировали DCM (x4). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Этот остаток растворяли в смеси 2:1 THF/вода (6 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали NaIO<sub>4</sub> (138 мг, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч. Смесь фильтровали через целит и MgSO<sub>4</sub> и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 10-50% градиент) с получением указанного в заголовке соединения (163 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.92 (s, 1H), 7.77-7.56 (m, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 3.64-3.48 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.13 (dd, 2H), 2.74 (d, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.21-1.08 (m, 1H), 0.91 (ddd, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H), 0.42 (dd, 1H), 0.28 (dd, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.12 (s, 9H).

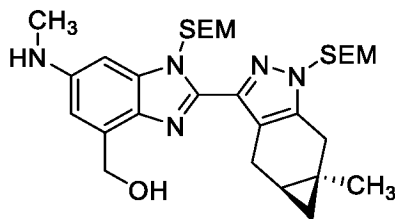
Подготовительный пример 130: *трет*-бутил-(4-(гидроксиметил)-2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)(метил)карбамат



Раствор соединения Подготовительного примера 129 (30 мг, 0,044 ммоль) в MeOH (1 мл) при 0°C обрабатывали NaBH<sub>4</sub> (8 мг, 0,22 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и разбавляли рассолом и водой. Смесь экстрагировали DCM (x3) и объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (19

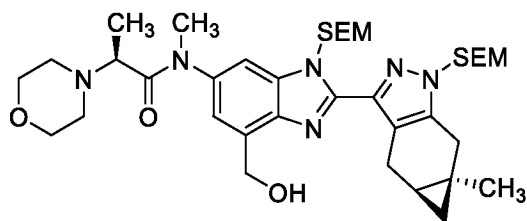
мг, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.30 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.20-6.03 (m, 2H), 5.46-5.35 (m, 2H), 5.12 (d, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.65-3.49 (m, 4H), 3.42 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (d, 2H), 2.73 (d, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.12 (dt, 1H), 0.91 (ddd, 2H), 0.88-0.78 (m, 2H), 0.41 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.11 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  684,3.

Подготовительный пример 131: (2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-6-(метиламино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-ил)метанол



Раствор соединения Подготовительного примера 130 (19 мг, 0,028 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C обрабатывали 2,6-лутидином (9 мг, 0,083 ммоль) и TMSOTf (19 мг, 0,083 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и обрабатывали насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь экстрагировали DCM (x3). Объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, количеств.).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.77 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.08-5.87 (m, 2H), 5.46-5.32 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.64-3.51 (m, 3H), 3.47 (ddd, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.09 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.71 (d, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.11 (dq, 1H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.87-0.76 (m, 2H), 0.38 (dd, 1H), 0.33-0.24 (m, 1H), -0.02 (d, 9H), -0.13 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  584,5.

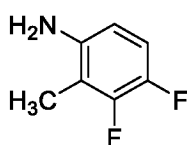
Подготовительный пример 132: (S)-*N*-(4-(гидроксиметил)-2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 131 (19 мг, 0,033 ммоль) и соединения Подготовительного примера 19 (10 мг, 0,065 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали EDCI (25 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч.

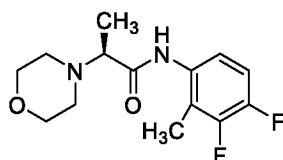
Смесь концентрировали и остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.29 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.50-5.33 (m, 2H), 5.25-5.03 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.64 (dd, 3H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.43 (d, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.23 (d, 1H), 3.13 (dd, 2H), 2.74 (d, 1H), 2.63-2.47 (m, 3H), 2.37 (dt, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.92 (td, 2H), 0.83 (dq, 2H), 0.43 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H), -0.02 (d, 9H), -0.11 (d, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 725,7.

Подготовительный пример 133: 3,4-дифтор-2-метиланилин



Раствор 1,2-дифтор-3-метил-4-нитробензола (5 г, 28,9 ммоль) в AcOH (150 мл) обрабатывали порошком железа (9,68 г, 173 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток переносили в EtOAc (300 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (500 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 92%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 143,8.

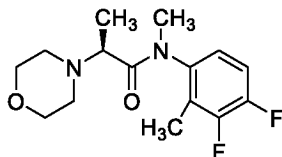
Подготовительный пример 134: (S)-N-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 133 (3,8 г, 26,6 ммоль) и соединения Подготовительного примера 19 (8,45 г, 53,1 ммоль) в пиридине (200 мл) обрабатывали EDCI (10,2 г, 53,1 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (6,9 г, 91%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 284,9.

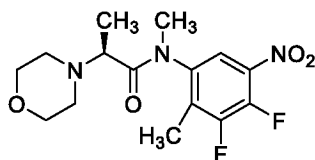
Подготовительный пример 135: (S)-N-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид





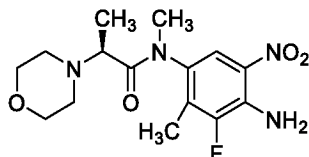
Раствор соединения Подготовительного примера 134 (6,9 г, 24,3 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C обрабатывали NaH (1,94 г, 48,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли метилйодид (5,17 г, 36,4 ммоль). Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-60%) с получением указанного в заголовке соединения (6,6 г, 91%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 298,9.

Подготовительный пример 136: (S)-N-(3,4-дифтор-2-метил-5-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 135 (5 г, 16,8 ммоль) в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (40 мл) при 5-10°C обрабатывали по каплям конц. HNO<sub>3</sub> (2,11 г, 33,5 ммоль). Смесь перемешивали при 5-10°C в течение 2 ч и вливали на лед. Значение pH доводили до 7 с помощью насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-40%) с получением указанного в заголовке соединения 136 (3,5 г, 61%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 344,1.

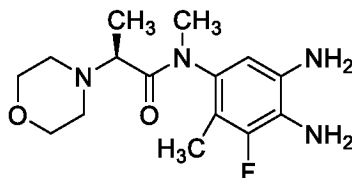
Подготовительный пример 137: (S)-N-(4-амино-3-фтор-2-метил-5-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 136 (3,5 г, 10,2 ммоль) в THF (40 мл) при 20°C обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (40 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои сушили

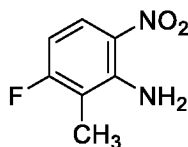
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения 137 (2,2 г, 63%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 341,0.

Подготовительный пример 138: (S)-N-(4,5-диамино-3-фтор-2-метилфенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



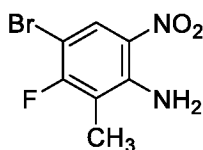
Раствор соединения Подготовительного примера 137 (2,2 г, 6,5 ммоль) в AcOH (60 мл) обрабатывали порошком железа (2,17 г, 38,8 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток переносили в EtOAc (100 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%, затем 0-10% MeOH/DCM градиент) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 65%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 311,1.

Подготовительный пример 139: 3-фтор-2-метил-6-нитроанилин



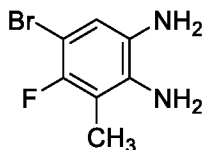
Раствор 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола (5 г, 28,9 ммоль) в THF (100 мл) при 20°C обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (100 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-15%) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.32 (s, 2H), 2.13 (d, 3H).

Подготовительный пример 140: 4-бром-3-фтор-2-метил-6-нитроанилин



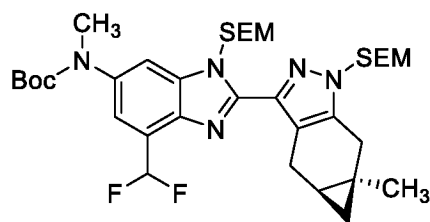
Раствор соединения Подготовительного примера 139 (3 г, 07,6 ммоль) в MeCN (20 мл) при 20°C обрабатывали *N*-бромсукцинимидом (3,77 г, 21,2 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-15%) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (d, 1H), 6.31 (s, 2H), 2.18 (dd, 3H).

Подготовительный пример 141: 5-бром-4-фтор-3-метилбензол-1,2-диамин



Раствор соединения Подготовительного примера 140 (4,3 г, 17,3 ммоль) в AcOH (100 мл) обрабатывали порошком железа (5,79 г, 104 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток переносили в EtOAc (300 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-35%) с получением указанного в заголовке соединения 141 (3,44 г, 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.74 (d, 1H), 3.36 (s, 4H), 2.12 (d, 3H).

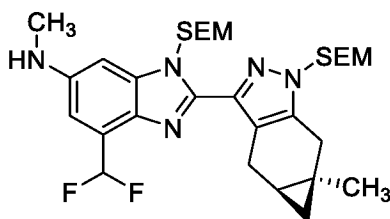
Подготовительный пример 142: трет-бутил-(4-(дифторметил)-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)(метил)карбамат



Раствор соединения Подготовительного примера 129 (160 мг, 0,24 ммоль) в безводном DCE (1,5 мл) обрабатывали DAST (0,047 мл, 0,35 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 18 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Добавляли дополнительно воду и смесь экстрагировали DCM (x3). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-40%) с получением указанного в заголовке соединения (86,0 мг, 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

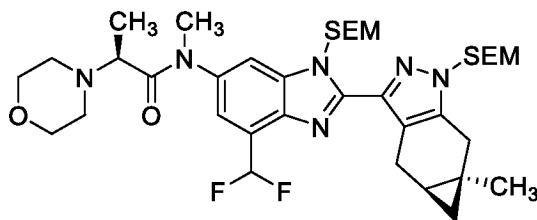
CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 5.39 (d, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.48 (d, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.73 (d, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (ddd, 1H), 0.91 (ddd, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H), 0.41 (dd, 1H), 0.27 (dd, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.11 (s, 9H).

Подготовительный пример 143: 4-(дифторметил)-*N*-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-амин



Раствор соединения Подготовительного примера 142 (85 мг, 0,12 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C обрабатывали 2,6-лутидином (0,042 мл, 0,36 ммоль), а затем TMSOTf (0,066 мл, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали дополнительно DCM (x4). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (61,9 мг, 85%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 604,5.

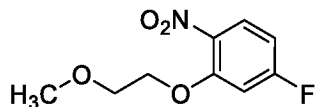
Подготовительный пример 144: (S)-*N*-(4-(дифторметил)-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 143 (61 мг, 0,10 ммоль) и 19 (24 мг, 0,15 ммоль) в пиридине (1 мл) обрабатывали EDCI (48 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток переносили в воде и экстрагировали EtOAc (x 3). Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>),

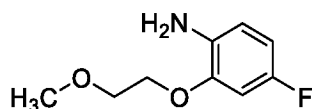
фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 96%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 745,7.

Подготовительный пример 145: 4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)-1-нитробензол



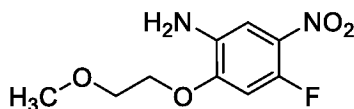
Раствор 2-метоксиэтанола (2,39 г, 31,4 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C обрабатывали 1M KOtBu в THF (31,4 мл, 31,4 ммоль). Через 30 мин добавляли раствор 2,4-дифтор-1-нитробензола (5,0 г, 31,4 ммоль) в THF (40 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч и разбавляли смесью 1:1 H<sub>2</sub>O:EtOAc (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические экстракты сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,76 г, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.72 (ddd, 1H), 4.29-4.15 (m, 2H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).

Подготовительный пример 146: 4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)анилин



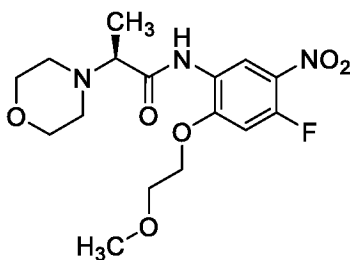
Раствор соединения Подготовительного примера 145 (6,76 г, 31,4 ммоль) в MeOH (200 мл) обрабатывали 10% Pd/C (600 мг) и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4.53 г, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.66-6.48 (m, 3H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.44 (s, 3H).

Подготовительный пример 147: 4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)-5-нитроанилин



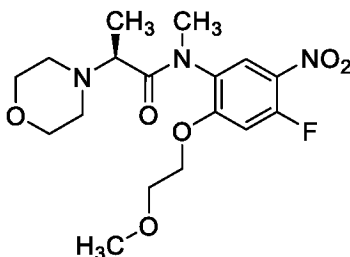
Раствор соединения Подготовительного примера 146 (615 мг, 3,32 ммоль) в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 5°C обрабатывали KNO<sub>3</sub> (336 мг, 3,32 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч и вливали в ледяную воду (50 мл). Водную смесь экстрагировали EtOAc (2x40 мл). Органические экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (790 мг, 103%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.44 (s, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 230,9.

Подготовительный пример 148: (S)-N-(4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)-5-нитрофенил)-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 147 (590 мг, 2,56 ммоль) и соединения Подготовительного примера 19 (490 мг, 3,08 ммоль) в пиридине (37 мл) при 20°C обрабатывали EDCI (983 мг, 5,13 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем вливали в воду (40 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x40 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения 148 (398 мг, 42%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.01 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 3.91-3.78 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (q, 1H), 2.72-2.50 (m, 4H), 1.34 (d, 3H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 372,0.

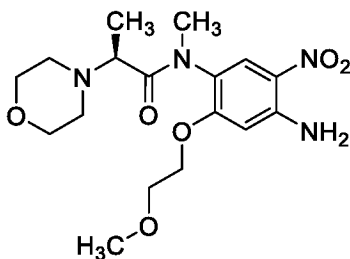
Подготовительный пример 149: (S)-N-(4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)-5-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 148 (202 мг, 0,54 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C обрабатывали KOtBu (67 мг, 0,59 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч добавляли раствор метилйодида (84,7 мг, 0,59 ммоль) в THF (3 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (15 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (262 мг, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, 0.5H), 6.87 (dd, 1H), 4.31-4.17 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.38 (d, 3H), 3.17

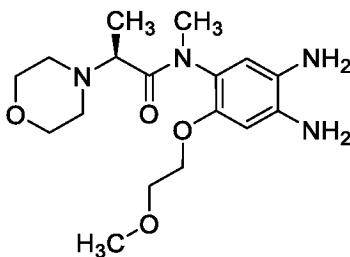
(d, 3H), 2.61-2.14 (m, 4H), 1.18 (d, 1.5H), 1.10 (d, 1.5H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  - 111,09; ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  386,1.

Подготовительный пример 150: (S)-N-(4-амино-2-(2-метоксиэтокси)-5-нитрофенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 149 (262 мг, 0,68 ммоль) в EtOH (5 мл) при 15°C обрабатывали конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (4,6 г, 130 ммоль). Смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2x10 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали смесью MeOH:DCM (10 мл:10 мл). Органические экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 150 (86 мг, 33%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) 383,1.

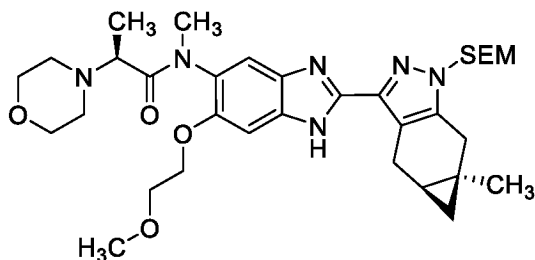
Подготовительный пример 151: (S)-N-(4,5-диамино-2-(2-метоксиэтокси)фенил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 150 (86 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали 10% Pd/C (23,6 мг). Смесь дегазировали аргоном (x3), затем  $\text{H}_2$  (3x). Смесь затем перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (1 атм) в течение 20 ч при КТ. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали MeOH (3x). Фильтрат собирали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOH/PE, 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения 151 (71 мг, 73%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  353,1.

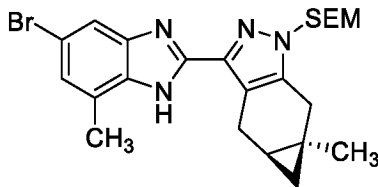
Подготовительный пример 152: (S)-N-(6-(2-метоксиэтокси)-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-

гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 151 (71 мг, 0,20 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (19,1 мг, 0,10 ммоль) в DMF (1,0 мл) обрабатывали 9 (62 мг, 0,20 ммоль) и DMSO (39 мг, 0,50 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч, затем вливали в 3% водн. LiCl (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл). Органические экстракты собирали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 120%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 639,3.

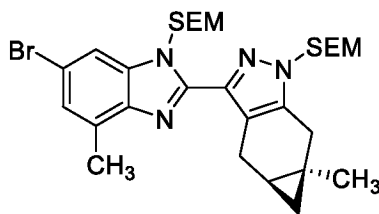
Подготовительный пример 153: (4a*S*,5a*R*)-3-(5-бром-7-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол



Раствор 5-бром-3-метилбензол-1,2-диамина (980 мг, 4,87 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (463 мг, 2,44 ммоль) в DMF (24 мл) обрабатывали 9 (1,49 г, 4,87 ммоль) и DMSO (952 мг, 12,2 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ и вливали в 3% водн. LiCl (100 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и фильтрат экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Органические слои объединяли и собирали твердое вещество и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (2,17 г, 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.57 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 5.58-5.40 (m, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.26-3.02 (m, 2H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.17 (dt, 1H), 0.96-0.78 (m, 2H), 0.43 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H), -0.04 (s, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 488,8.

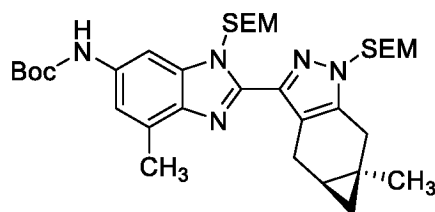


Подготовительный пример 154: (4a*S*,5a*R*)-3-(6-бром-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол



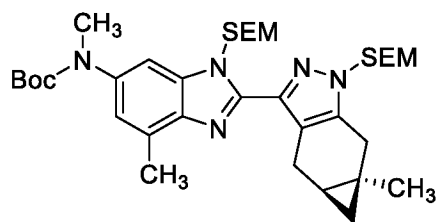
Раствор соединения Подготовительного примера 153 (1,87 г, 3,84 ммоль) в THF (38 мл) при 0°C обрабатывали NaH (184 мг, 4,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли SEM-Cl (703 мг, 4,22 ммоль) и смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc и органический слой концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения 154 (2,4 г, 92%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 618,9.

Подготовительный пример 155: трет-бутил-(4-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)карбамат



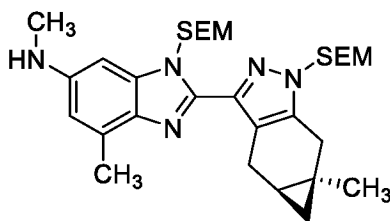
Раствор соединения Подготовительного примера 154 (800 мг, 1,29 ммоль) в *tert*-амиловом спирте (13 мл) обрабатывали *tert*-бутилкарбаматом (182 мг, 1,55 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (844 мг, 2,59 ммоль), QPhos (184 мг, 0,26 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (59 мг, 0,065 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения 500 мг (59%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 654,0.

Подготовительный пример 156: трет-бутилметил(4-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)карбамат



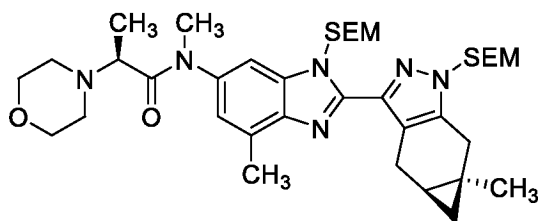
Раствор соединения Подготовительного примера 155 (500 мг, 0,77 ммоль) в THF (11 мл) при 0°C обрабатывали NaH (122 мг, 3,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли метилйодид (130 мг, 0,92 ммоль). Смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc (2x10 мл). Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (308 мг, 74%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 668,0.

Подготовительный пример 157: N,4-диметил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-амин



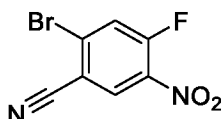
Раствор соединения Подготовительного примера 156 (380 мг, 0,57 ммоль) в DCM (11 мл) при 0°C обрабатывали ZnBr<sub>2</sub> (641 мг, 2,84 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь вливали в насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали DCM (2x20 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 90%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 567,9.

Подготовительный пример 158: (S)-*N*-метил-*N*-(4-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-2-морфолинопропанамид



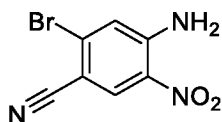
Раствор соединения Подготовительного примера 157 (300 мг, 0,53 ммоль) и соединения Подготовительного примера 19 (124 мг, 0,63 ммоль) в пиридине (7,6 мл) обрабатывали EDCI (203 мг, 1,1 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли и органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, количеств.). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 709,0.

Подготовительный пример 159: 2-бром-4-фтор-5-нитробензонитрил



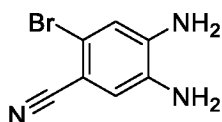
К раствору 2-бром-4-фторбензонитрила (1,0 г, 5,0 ммоль) в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5,0 мл) добавляли KNO<sub>3</sub> (556 мг, 5,50 ммоль) порциями при 0°C, затем перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду и смесь экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.75 (d, J=9,5 Гц, 1H).

Подготовительный пример 160: 4-амино-2-бром-5-нитробензонитрил



К раствору соединения Подготовительного примера 159 (1,10 г, 4,490 ммоль) в THF (40 мл) добавляли конц. NH<sub>4</sub>OH (0,63 мл, 4,49 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,02 г, 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.40 (s, 1H).

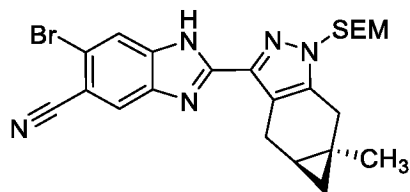
Подготовительный пример 161: 4,5-диамино-2-бромбензонитрил



К раствору соединения Подготовительного примера 160 (1,11 г, 4,58 ммоль) в EtOH (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли NH<sub>4</sub>Cl (1,23 г, 22,9 ммоль) при 25°C, а затем порошок железа (1,28 г, 22,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и осадок на фильтре промывали EtOH (2x20 мл) и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и

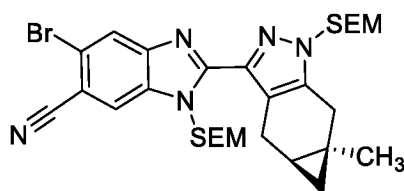
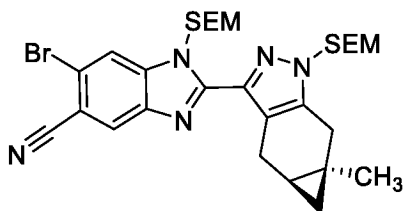
промывали рассолом и водную фазу экстрагировали EtOAc (2x20 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (860 мг, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.34 (s, 2H).

Подготовительный пример 162: 6-бром-2-((4aS,5aR)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил



К раствору соединения Подготовительного примера 161 (760 мг, 3,58 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (341 мг, 1,79 ммоль), DMSO (700 мг, 8,96 ммоль) и раствор соединения Подготовительного примера 17 (1,21 г, 3,94 ммоль) в DMF (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (1,38 г, 68%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 499,1.

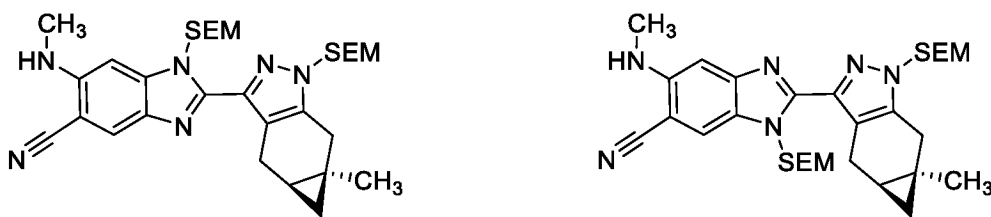
Подготовительный пример 163: 6-бром-2-((4aS,5aR)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил и 5-бром-2-((4aS,5aR)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил



К суспензии NaH (133 мг, 3,32 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли раствор соединения Подготовительного примера 162 (1,380 г, 2,76 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 15 мин добавляли по каплям SEM-Cl (0,69 г, 4,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали на лед и смесь экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенные

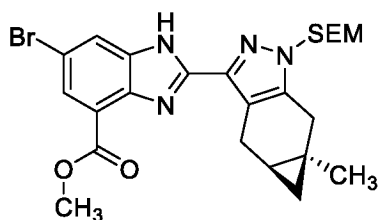
органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-30%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (1,14 г, 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 6.23-6.11 (m, 2H), 5.50-5.38 (m, 2H), 3.68-3.50 (m, 4H), 3.49 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.77 (d,  $J=16,3$  Гц, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.17 (dt,  $J=10,0, 5,5$  Гц, 1H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.92-0.81 (m, 2H), 0.45 (dd,  $J=8,8, 4,7$  Гц, 1H), 0.28 (t,  $J=5,1$  Гц, 1H), 0.01 (s, 9H), -0.08 (d,  $J=2,7$  Гц, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  629,1.

Подготовительный пример 164: 2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-6-(метиламино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил и 2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-5-(метиламино)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбонитрил



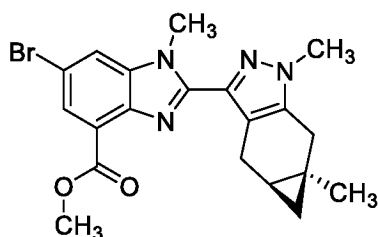
Раствор соединения Подготовительного примера 163 (1,01 г, 1,61 ммоль) в DMF (8 мл) дегазировали азотом. Раствор обрабатывали N-(2,6-диметилфенил)-6-гидроксипиколинамидом (156 мг, 0,64 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,02 г, 4,82 ммоль), CuI (153 мг, 0,80 ммоль) и 2M  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  в THF (99,8 мг, 3,21 ммоль) при 20°C. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-10%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (670 мг, 68,7%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (s, 0.5H), 7.65 (s, 0.5H), 7.01 (s, 0.5H), 6.67 (s, 0.5H), 6.15-6.01 (m, 2H), 5.49-5.36 (m, 2H), 4.64 (s, 0H), 3.63-3.49 (m, 5H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.11 (t,  $J=18,0$  Гц, 2H), 2.99 (d,  $J=5,6$  Гц, 3H), 2.75 (d,  $J=16,9$  Гц, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.14 (dt,  $J=9,8, 5,3$  Гц, 1H), 0.98-0.89 (m, 2H), 0.89-0.80 (m, 2H), 0.46-0.38 (m, 1H), 0.27 (t,  $J=5,0$  Гц, 1H), -0.00 (d,  $J=0,8$  Гц, 9H), -0.09 (d,  $J=4,3$  Гц, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  579,3.

Подготовительный пример 165: Стадия 1: метил-6-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат



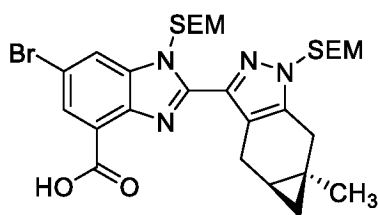
К раствору метил-2,3-диамино-5-бромбензоата (1,57 г, 6,41 ммоль) в DMF (30 мл) при 20°C добавляли соединение Подготовительного примера 9 (1,96 г, 6,41 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (1,2 г, 6,40 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч, затем охлаждали до КТ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-75%) с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г, 36%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 533,1 (<sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 166: метил-6-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилат



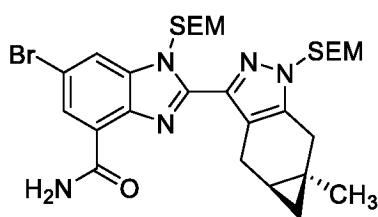
К раствору соединения Подготовительного примера 165 (1,20 г, 2,26 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли NaNH (117 мг, 2,93 ммоль) и SEM-Cl (565 мг, 3,39 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 ч при КТ. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (1,0 мл) и водой (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x150 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,49 г, 99%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 663,1 (<sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 167: 6-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновая кислота



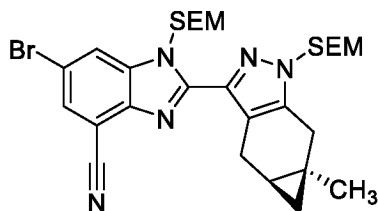
К раствору соединения Подготовительного примера 166 (900 мг, 1,36 ммоль) в MeOH (50 мл) при КТ добавляли 10% NaOH (5 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч, охлаждали до 0°C и подкисляли 1 н. HCl до pH примерно 1. Смесь затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (880 мг, 100%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 649,1 (<sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 168: 6-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид



К раствору соединения Подготовительного примера 167 (850 мг, 1,31 ммоль) в DMF (10 мл) при КТ добавляли NATU (649 мг, 1,71 ммоль), Et<sub>3</sub>N (1 мл) и NH<sub>4</sub>Cl (211 мг, 3,94 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 47%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 648,1 (<sup>81</sup>Br).

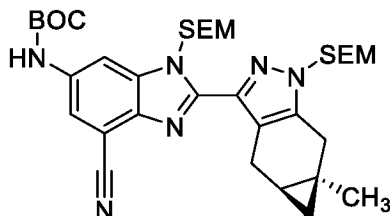
Подготовительный пример 169: 6-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрил



К раствору соединения Подготовительного примера 168 (400 мг, 0,62 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (375 мг, 3,71 ммоль) и TFAA (390 мг, 1,86 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли 1:1 вода/DCM (100 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и

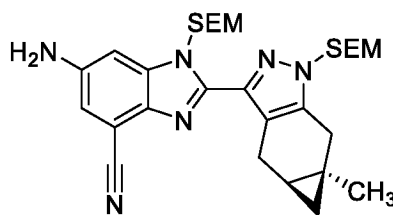
концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (389 мг, 100%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 630,1 (<sup>81</sup>Br).

Подготовительный пример 170: трет-бутил-(4-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)карбамат



К раствору соединения Подготовительного примера 169 (389 мг, 0,62 ммоль) в *трет*-амиловом спирте (10 мл) и диоксане (10 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли *трет*-бутилкарбамат (217 мг, 1,86 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (403 мг, 1,24 ммоль), *трет*-BuDavePhos (84,5 мг, 0,25 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (57 мг, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-75%) с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 78%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 665,3.

Подготовительный пример 171: 6-амино-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрил

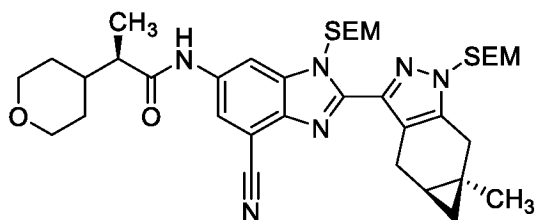


Раствор соединения Подготовительного примера 170 (540 мг, 0,81 ммоль) в DCM (50 мл) обрабатывали ZnBr<sub>2</sub> (914 мг, 4,06 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат переносили в DCM (150 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (155 мг, 34%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 565,3.

Подготовительный пример 172: (R)-N-(4-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-

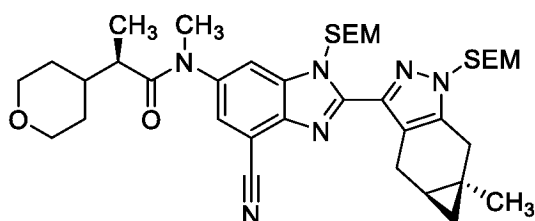


((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропенамид



К раствору соединения Подготовительного примера 171 (70 мг, 0,12 ммоль) в THF (10 мл) при КТ добавляли соединение Подготовительного примера 22 (39 мг, 0,25 ммоль), йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (63 мг, 0,25 ммоль) и  $iPr_2NEt$  (80 мг, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 92%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 705,3.

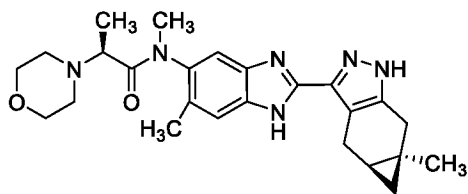
Подготовительный пример 173: (R)-N-(4-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-N-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропенамид



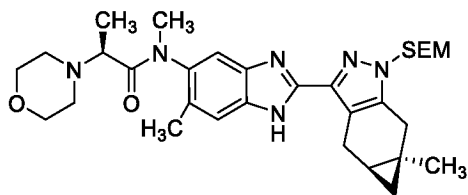
Раствор соединения Подготовительного примера 172 (80 мг, 0,11 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C обрабатывали NaH (6,81 мг, 0,17 ммоль), затем MeI (24,2 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь обрабатывали насыщ. водн.  $NH_4Cl$  (0,3 мл) и водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (82 мг, 100%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 719,4.

### Примеры

Пример 1: (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида

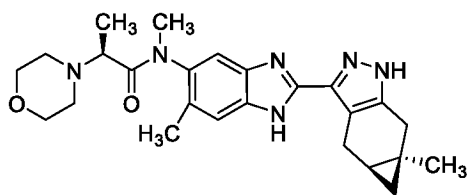


Стадия 1: (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанами́д



Смесь соединения Подготовительного примера 9 (20,2 г, 66,2 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (6,2 г, 32,6 ммоль) обрабатывали раствором соединения Подготовительного примера 30 (20 г, 65,3 ммоль) в DMF (114 мл). Смесь обрабатывали DMSO (11,6 мл, 163 ммоль) и нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ и вливали в ледяную воду. Значение pH смеси доводили до pH 7-8 с использованием насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества растворяли в DCM, промывали рассолом, водой и сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, MeOH/EtOAc 0-10%) с получением указанного в заголовке Стадии 1 соединения (32,0 г, 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.69-7.32 (m, 2H), 5.53-5.40 (m, 2H), 3.77-3.55 (m, 4H), 3.52-3.36 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 3H), 3.19-3.03 (m, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 3H), 1.13-1.08 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 7H), 0.49-0.41 (m, 1H), 0.30-0.22 (m, 1H), 0.02--0.10 (m, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  579,4.

Стадия 2: (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанами́д



Раствор силилового эфира со Стадии 1 (30,4 г, 52,6 ммоль) в DCM (50 мл) охлаждали до 0°C. Предварительно смешанный раствор TFA (76,4 мл, 1 моль) в DCM (150 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин. Смесь нагревали до КТ, затем перемешивали в течение 16 ч. Смесь обрабатывали толуолом (100 мл) и концентрировали. Полученный остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2x250 мл). Остаток растворяли в EtOH (210 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (138 мл) по каплям в течение 30 мин. Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Раствор концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с гептанами (2x200 мл). Остаток растворяли в DCM и промывали последовательно водн. 1 н. NaOH, рассолом, водой, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром (x2). Полученное твердое вещество перекристаллизовывали со смесью 25% вода/MeCN (300 мл), фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического белого твердого вещества (17,45 г, 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.68-7.32 (m, 2H), 3.79-3.56 (m, 4H), 3.51-3.33 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 3H), 3.16-3.01 (m, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 3H), 1.23-1.01 (m, 4H), 0.45-0.35 (m, 1H), 0.30-0.21 (m, 1H); <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, 140°C, DMF-*d*<sub>7</sub>) δ 12.52 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 7.58 (s, 1.5H), 7.46 (s, 0.5H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.38-3.25 (br, s, 3H), 3.17 (d, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.64-2.61 (br, s, 3H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.41(s, 3H), 1.29-1.11 (m, 4H), 0.56-0.50 (m, 1H), 0.37-0.32 (m, 1H); SFC метод: Chiral Tech AD-H 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм, от 10 до 60% с 0,2% изопропиламин в MeOH/CO<sub>2</sub>(г), 3,0 мл/мин, температура колонки 15°C, время удерживания 6,59 мин (40,9%) и 9,54 мин (59,1%), 100%ее. ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 449,1.

Пример 1.1: Дигидрат (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида (кристаллическая Форма 1)

Раствор силилового эфира соединения Примера 1 Стадии 1 (8,90 г, 15,4 ммоль) в DCM (59 мл) и TFA (29 мл) перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2x100 мл). Остаток растворяли в смеси 3:2 (об./об.) EtOH/конц. NH<sub>4</sub>OH (125 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с гептанами (2x50 мл). Остаток растворяли в DCM и промывали последовательно водой и рассолом. Водную фазу экстрагировали DCM (3x), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали посредством SFC (Princeton PPU 250 мм x 50 мм, 5 мкм; изократическое элюирование 75% CO<sub>2</sub>/25% (0,2% 7 н. MeOH/MeOH); 80 мл/мин) с получением твердых веществ (5,3 г). Эти твердые вещества (5,3 г) растворяли в DCM (200 мл) и промывали (2x50 мл) деионизированной водой. Водные слои объединяли и экстрагировали DCM (2x50 мл). Объединенные DCM слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали через Целит<sup>®</sup>, концентрировали и сушили под вакуумом с получением твердых веществ (4,5 г). Твердые вещества (4,5 г) суспендировали в MeCN (90,4 мл) при КТ, обрабатывали водой (22,3 мл) и смесь перемешивали при 58°C в течение 1 ч до растворения всех твердых веществ. Смесь оставляли охлаждаться до КТ в течение 18 ч, затем перемешивали при КТ в течение 24 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили под вакуумом при 60°C в течение 60 ч с получением указанного в заголовке соединения (3,55 г, 51%). ЯМР для указанного в заголовке соединения согласуется с таковым в Примере 1.

#### **Дифракция рентгеновских лучей на порошке (PXRD)**

Анализ PXRD проводили с использованием дифрактометра Bruker AXS D8 Endeavour, оснащенного источником излучения Cu. Щель расходимости устанавливали на 11 мм непрерывной освещенности. Дифрагированное излучение регистрировалось детектором PSD-Lynx Eye с раскрытием PSD детектора, установленным на 2,949 градуса. Напряжение рентгеновской трубки и сила тока были установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали в гониометре Тета-Тета при длине волны Cu от 3,0 до 40,0 градусов 2-Тета с размером шага 0,016 градуса и временем шага 0,3 секунды. Антирассеивающий экран был установлен на фиксированное расстояние 1,5 мм. Образцы вращали при 15/мин в течение сбора. Образцы готовили, помещая их в силиконовый держатель для образцов с низким фоном и вращая в процессе сбора. Данные собирали с помощью программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus, а анализ выполняли с помощью программного обеспечения EVA diffract plus. Файл данных PXRD не обрабатывался перед поиском пиков. Используя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 1, использовали для предварительного присвоения пиков. Для обеспечения достоверности корректировки вносили вручную; вывод автоматических заданий проверяли визуально и положение пиков регулировали до максимума пика. Обычно выбирали пики с относительной интенсивностью не менее 3%. Пики, которые не были разделены или согласовывались с шумом, не выбирали. Типичная ошибка, связанная с положением

пика из PXRD, указанная в USP, составляет до плюс/минус 0,2° 2-Тета (USP-941). Картина PXRD для указанного в заголовке соединения представлена на Фиг. 1, а соответствующий перечень пиков находится в Таблице 1 ниже.

### Термогравиметрический анализ (TGA)

TGA проводили с использованием термогравиметрического анализатора Discovery TGA (TA Instruments). Образцы приблизительно 10 мг взвешивали в алюминиевых чашках и нагревали от температуры окружающей среды до 250°C при скорости нагревания 10°C/минута под продувкой азотом (10 мл/мин как для камеры образца, так и для весов). TGA для указанного в заголовке соединения предложен на Фиг. 6. Наблюдаемая потеря массы 7,4% согласуется с теоретической потерей массы 7,4% для дигидрата Формы 1.

Пример 1.2a: Дигидрат (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида (кристаллическая Форма 2)

Раствор силилового эфира Примера 1 Стадии 1 (30,4 г, 52,6 ммоль) в DCM (50 мл) охлаждали до 0°C. Предварительно смешанный раствор TFA (76,4 мл, 1 моль) в DCM (150 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин. Смесь нагревали до КТ, затем перемешивали в течение 16 ч. Смесь обрабатывали толуолом (100 мл) и концентрировали. Полученный остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2x250 мл). Остаток растворяли в EtOH (210 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (138 мл) по каплям в течение 30 мин. Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Раствор концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с гептанами (2x200 мл). Остаток растворяли в DCM и промывали последовательно водн. 1 н. NaOH, рассолом, водой, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром (x2) с получением твердых веществ (24 г). Суспензию этих твердых веществ (24 г) в MeCN (240 мл) и воде (60 мл) нагревали при температуре от 60 до 70°C в течение 30 мин. Нерастворенные твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат охлаждали медленно до КТ. Добавляли затравочные кристаллы (Пример 1.1, Форма 1) и смесь перемешивали при КТ в течение примерно 24 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в вакууме при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (17,45 г, 74%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.68-7.32 (m, 2H), 3.79-3.56 (m, 4H), 3.51-3.33 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 3H), 3.16-3.01 (m, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 3H), 1.23-1.01 (m, 4H), 0.45-0.35 (m, 1H), 0.30-0.21 (m, 1H);  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $140^\circ\text{C}$ ,  $\text{DMF-}d_7$ )  $\delta$  12.52 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 7.58 (s, 1.5H), 7.46 (s, 0.5H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.38-3.25 (br, s, 3H), 3.17 (d, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.64-2.61 (br, s, 3H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.29-1.11 (m, 4H), 0.56-0.50 (m, 1H), 0.37-0.32 (m, 1H); SFC метод: Chiral Tech AD-H 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм, от 10 до 60% с 0,2% изопропиламиноном в  $\text{MeOH}/\text{CO}_2(\text{г})$ , 3,0 мл/мин, температура колонки  $15^\circ\text{C}$ , время удерживания 6,59 мин (40,9%) и 9,54 мин (59,1%), 100%е.е. ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 449,1.

### PXRD

PXRD осуществляли согласно методике, изложенной в Примере 1.1 (Форма 1), но с установкой щели расходимости при 10 мм, открытия детектора PSD на 2,99 градусов, и размером шага на 0,02 градусов. Картина PXRD для указанного в заголовке соединения предложена на Фиг. 2 и согласуется с рассчитанной порошковой дифрактограммой, генерированной с раствора монокристалла Примера 1.4 ниже. Соответствующий перечень пиков показан в Таблице 1 ниже.

Пример 1.2b: Дигидрат (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида (кристаллическая Форма 2)

Раствор силилового эфира Примера 1 Стадии 1 (70,0 г, 120,9 ммоль) в DCM (150 мл) при примерно  $0^\circ\text{C}$  обрабатывали по каплям смесью DCM/TFA 1:1 (об./об.) (342 мл). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение примерно 16 ч. Смесью концентрировали и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 x). Остаток растворяли в этаноле (300 мл) и обрабатывали по каплям конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (300 мл). Смесью перемешивали при КТ в течение примерно 24 ч. Раствор концентрировали. Остаток растворяли в DCM и промывали последовательно рассолом и водой. DCM экстракт сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 50-100%, затем MeOH/EtOAc 0-3%) с получением твердых веществ (партия 1, 31 г). Раствор собранных твердых веществ (2,0 г) в этаноле (12 мл) нагревали до примерно  $75^\circ\text{C}$  и добавляли воду (18 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру выше  $70^\circ\text{C}$ . Смесью охлаждали до примерно  $60^\circ\text{C}$  и обрабатывали с дополнительными твердыми веществами (100 мг). Смесью

перемешивали при примерно 60°C в течение примерно 2 ч, затем перемешивали при примерно 30°C в течение примерно 18 ч. Смесь охлаждали до примерно 5°C и перемешивали в течение примерно 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью этанол/вода 1:2 (об./об.) и сушили с получением твердых веществ (партия 2, 1,1 г). Оставшуюся партию 1 твердых веществ (29 г) суспендировали в МТВЕ (150 мл) и перемешивали при примерно 30°C в течение примерно 48 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали МТВЕ и сушили с получением твердых веществ (партия 3, 23 г). Объединенные партии 2 и 3 твердых веществ (24,1 г) суспендировали в этаноле (150 мл) и нагревали до примерно 75°C и добавляли воду (220 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру выше 70°C. Раствор перемешивали при примерно 65°C в течение примерно 1 ч, при примерно 55°C в течение примерно 1 ч, при 45°C в течение примерно 3 ч, затем при примерно 35°C в течение примерно 48 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали смесью этанол/вода 1:2 (об./об.) и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (20,5 г, 38%). ЯМР и PXRD для указанного в заголовке соединения согласуются в таковыми в Примере 1.2а.

Пример 1.3: Полугидрат (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида (кристаллическая Форма 3)

Дигидрат (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида (кристаллическая Форма 2) (400 мг) суспендировали в MeCN (4 мл) и перемешивали при КТ в течение примерно 18 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали MeCN (примерно 3 мл). Собранные твердые вещества сушили под вакуумом при 50°C в течение 1,5 ч с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 89%).

### **TGA и PXRD**

TGA и PXRD, соответственно, проводили согласно методикам, изложенным в Примерах 1.1 (Форма 1) и 1.2а (Форма 2). Картина PXRD для указанного в заголовке соединения предложена на Фиг. 3, а соответствующий перечень пиков показан в Таблице 1 ниже. TGA для указанного в заголовке соединения предложен на Фиг. 7. Наблюдаемая потеря массы 1,8% согласуется с теоретической потерей массы 2% для полугидрата Формы 3.

Таблица 1

Перечень пиков PXRD для кристаллических Форм 1, 2 и 3, соответственно, Примеров 1.1, 1.2а и 1.3

<b>Форма 1</b>		<b>Форма 2 <sup>[1]</sup></b>		<b>Форма 3</b>	
Угол, °2θ (°2-Тета)	Относительная интенсивность, %	Угол, °2θ (°2-Тета)	Относительная интенсивность, %	Угол, °2θ (°2-Тета)	Относительная интенсивность, %
8,6	12	6,6	46	6,8	3
9,2	5	7,4	6	8,5	6
10,1	53	11,0	24	10,6	9
12,6	100	11,6	5	11,1	13
13,7	5	12,4	10	12,0	17
14,4	74	13,3	76	13,0	22
15,0	65	14,4	38	13,5	21
16,2	78	14,8	34	14,5	12
16,8	9	15,2	3	14,9	100
17,0	10	15,7	54	16,4	51
18,6	57	16,2	70	16,8	43
18,9	55	17,0	8	18,5	91
19,4	44	17,2	4	19,6	26
19,9	23	17,7	23	20,5	4
20,3	13	18,2	48	21,1	12
21,0	35	18,8	100	21,6	11
22,1	31	19,9	3	22,5	20
22,5	41	20,6	52	23,4	27
22,9	9	21,6	5	23,8	42
23,5	43	22,4	40	24,6	12
23,9	21	22,9	87	26,0	4
24,6	8	23,6	30	27,3	22
25,7	8	24,0	36	27,7	15
26,0	39	25,0	4	28,6	6
26,4	31	25,5	11	29,0	8



<b><u>Форма 1</u></b>		<b><u>Форма 2</u></b> <sup>[1]</sup>		<b><u>Форма 3</u></b>	
Угол, °2θ (°2- Тета)	Относительная интенсивность, %	Угол, °2θ (°2- Тета)	Относительная интенсивность, %	Угол, °2θ (°2- Тета)	Относительная интенсивность, %
27,2	12	26,0	22	29,9	13
27,6	3	26,7	39	33,9	3
29,2	12	28,0	6	34,5	4
29,4	16	28,4	32	35,4	5
29,8	9	29,1	10	37,4	3
30,7	22	29,9	13		
31,2	7	30,7	3		
31,8	6	31,1	8		
32,7	6	31,5	6		
33,6	7	32,0	6		
35,0	7	32,6	4		
35,4	15	32,9	8		
36,4	8	33,3	5		
37,7	5	34,4	7		
38,3	4	35,7	3		
		36,9	15		
		38,1	9		
		39,4	3		
		39,5	4		

<sup>[1]</sup> Картина PXRD для Формы 2 сопоставлялась с рассчитанной порошковой дифрактограммой, генерированной с раствора монокристалла Примера 1.4 ниже.

Пример 1.4: Дигидрат (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида (кристаллическая Форма 2)

Дигидрат (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида (кристаллическая Форма 2) (30 мг) растворяли в EtOAc (10 мл) в 20 мл сцинтилляционном сосуде. Сосуд закрывали крышкой, но не уплотняли. Сосуд оставляли в ненарушенном состоянии при КТ в течение примерно 26 суток. По истечении данного периода времени наибольшая часть растворителя испарилась с получением приблизительно 1 мл EtOAc и указанного в заголовке соединения.

#### Дифракция рентгеновских лучей на монокристалле (SXRД)

SXRД выполняли на дифрактометре Bruker D8 Venture при температуре окружающей среды. Сбор данных состоял из омега- и фи-сканов. Структура была решена с помощью внутренней фазировки с использованием пакета программ SHELX в ромбической пространственной группе P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>. Впоследствии структуру уточняли полноматричным методом наименьших квадратов. Все неводородные атомы были обнаружены и уточнены с использованием параметров анизотропного смещения. Итоговый R-индекс составил 3,92%. Окончательное различие Фурье не выявило отсутствующей или неуместной электронной плотности. Таблица 2 содержит структурные данные анализа SXRД.

Таблица 2

Данные по кристаллической структуре для кристаллической формы Примера 1.4 (Форма 2)

Эмпирическая формула	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	
Масса формулы	484,60	
Температура	296(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Ромбическая	
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Размеры элементарной ячейки	a=6,6838(2) Å	α=90°
	b=16,0450(4) Å	β=90°
	c=23,8703(6) Å	γ=90°
Объем	2559,89(12) Å <sup>3</sup>	

Z	4
Плотность (рассчитанная)	1,257 мг/м <sup>3</sup>
Точность аппроксимации по F2	1,043
Окончательные индексы R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1=0,0392, wR2=0,1026
Индексы R (все данные)	R1=0,0451, wR2=0,1048

Диаграмма ORTEP для одной из молекул в асимметричном узле для раствора представлена на Фиг. 4, при этом параметры смещения при 50% вероятности и молекулы воды на фигуре для ясности опущены. На Фиг. 5 показана диаграмма ORTEP с параметрами смещения при вероятности 50% и показанными молекулами воды.

Перечень пиков PXRD из рассчитанной порошковой дифрактограммы для Формы 2 показан в Таблице 3.

Таблица 3

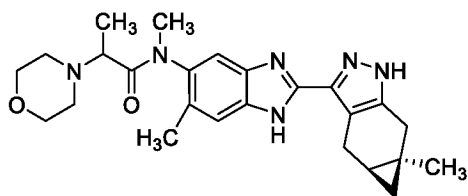
Перечень пиков рассчитанной PXRD из данных SXRД для (Формы 2)

Угол (2-тета)	Относительная интенсивность (%)	Угол (2-тета)	Относительная интенсивность (%)
6,6	59	24,0	31
7,4	8	25,0	4
9,2	3	25,5	10
11,0	28	26,0	17
11,6	5	26,6	26
12,4	11	26,7	18
13,3	64	27,0	3
14,3	49	27,9	5
14,8	39	28,3	15
15,2	4	28,4	26
15,7	51	29,1	6
16,2	81	29,2	6
17,0	8	29,9	10
17,3	3	31,1	6
17,7	24	31,5	4
18,2	41	31,8	4
18,5	12	32,0	4

Угол (2-тета)	Относительная интенсивность (%)	Угол (2-тета)	Относительная интенсивность (%)
18,8	100	32,6	4
20,6	51	32,9	6
21,6	4	33,3	5
22,1	9	34,4	4
22,3	33	36,9	9
22,5	20	37,0	6
22,9	73	38,1	7
23,0	18	39,5	3

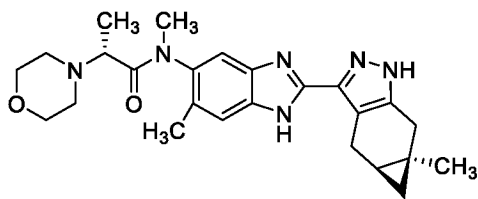
Сравнение экспериментальных данных PXRD в Таблице 1 кристаллической Формы 2 (Пример 1.2а) с данными в Таблице 3 для рассчитанной картины PXRD кристаллической Формы 2 (Пример 1.4), полученной из определения структуры монокристалла, демонстрирует хорошую корреляцию пиков.

Пример 2: *N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*))-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид

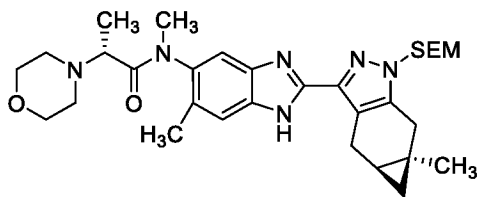


Соединение Примера 2 получали согласно методике, описанной в Примере 1, из соединения Подготовительного примера 31 (292 мг) и соединения Подготовительного примера 9 (306 мг) с получением 110 мг указанного в заголовке соединения. SFC метод: Chiral Tech AD-H 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм, CO<sub>2</sub>/MeOH (0,2% изопропиламин) от 5 до 60%, 3,0 мл/мин, температура колонки 15°C, время удерживания 6,33 мин (13,42%), 6,74 мин (24,37%), 8,35 мин (35,92%) и 9,76 мин (24,37%); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 449,5.

Пример 3: (R)-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*))-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид

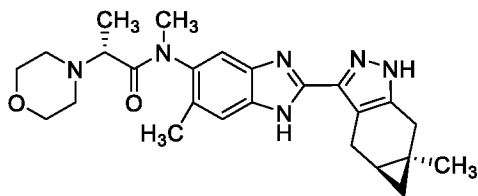


Стадия 1: (R)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид



Смесь соединения Подготовительного примера 46 (219 мг, 0,5 ммоль), (R)-2-морфолинопропановой кислоты (398 мг, 2,50 ммоль), EDCI (959 мг, 5,00 ммоль) в пиридине (10,0 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли смесью EtOAc/вода. Органический слой отделяли и промывали последовательно насыщ. водным NH<sub>4</sub>Cl, рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, 0-10% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения 160 (150 мг, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.62-5.38 (m, 2H), 3.71-3.57 (m, 6H), 3.43 (d, 1H), 3.28 (d, 3H), 3.24-3.04 (m, 3H), 2.81 (d, 1H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.31 (dd, 2H), 1.34 (d, 4H), 1.22 (d, 2H), 1.13 (dd, 1H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.48 (dd, 1H), 0.30 (t, 1H), 0.02-0.02 (m, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 579,6.

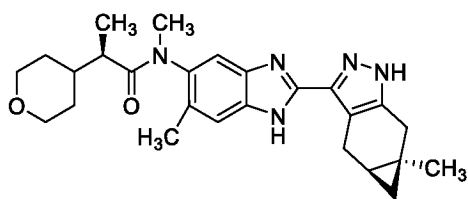
Стадия 2: (R)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид



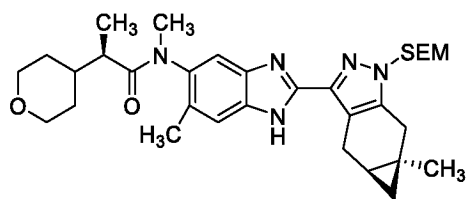
Раствор силилового эфира со Стадии 1 (150 мг, 0,259 ммоль) в TFA (2 мл) обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (151 мг, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток растирали с толуолом (2x10 мл). Остаток растворяли в EtOH (8 мл) и обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (2 мл). Смесь

перемешивали при КТ в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в DCM и промывали последовательно водой и рассолом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, MeOH-EtOAc 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 86%). SFC метод: Chiral Tech AD-H 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм, CO<sub>2</sub>/MeOH (0,2% изопропиламин) от 5 до 60%, 3,0 мл/мин, температура колонки 15°C, RT 6,29 мин (30,15%) и 8,38 мин (69,20%), 99,37%ee; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 4H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.26 (d, 3H), 3.19-3.02 (m, 3H), 2.79 (d, 1H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.12 (d, 2H), 0.44 (dd, 1H), 0.27 (t, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 449,5.

Пример 4: (R)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид



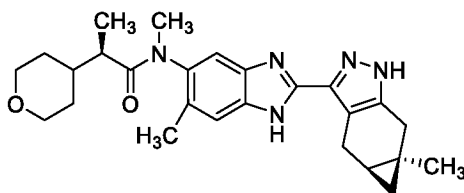
Стадия 1: (R)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 46 (120 мг, 0,274 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали *i*Pr<sub>2</sub>NEt (100 мкл, 0,55 ммоль), соединением Подготовительного примера 22 (86,8 мг, 0,55 ммоль) и йодидом 2-хлор-1-метилпиридиния (140 мг, 0,548 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-85%) с получением указанного в заголовке соединения (165 мг, количеств.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52 (s, 2H), 5.55-5.43 (m, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.48-3.34 (m, 3H), 3.25 (dd, 3H), 3.21-3.11 (m, 3H), 2.79 (d, 1H), 2.42-2.35 (m, 3H), 2.20-2.10 (m,

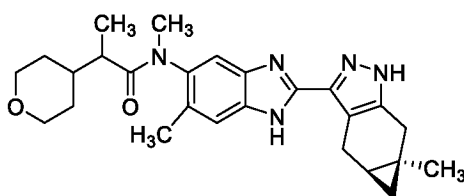
1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.60 (t, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.17 (dd, 1H), 1.12 (d, 1H), 1.06-0.99 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.46 (dd, 1H), 0.28 (t, 1H), -0.02 (d, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 578,3.

Стадия 2: (R)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид



Смесь силилового эфира со Стадии 1 (3,7 г, 6,4 ммоль) в TFA (45,7 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3,72 г, 32,0 ммоль) перемешивали при КТ в течение 3 ч и смесь концентрировали. Остаток обрабатывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> до pH 8 и экстрагировали EtOAc (2x30 мл). Экстракты объединяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством преп. ВЭЖХ (YMC triart C18 250x50 мм x 7 мкм, вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH)/MeCN от 26 до 66% за 10 мин, 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,86 г, 64,9%). SFC метод: Chiral Tech OD-3 100 мм x 4,6 мм x 3 мкм, CO<sub>2</sub>/EtOH (0,05%) от 5 до 40%, 1,5 мл/мин, температура колонки 35°C, время удерживания 3,47 мин (41,5%) и 3,55 мин (58,5%), 100%еe; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52 (s, 2H), 3.99-3.66 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.26 (d, 3H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.08 (d, 1H), 2.79 (d, 1H), 2.38 (d, 3H), 2.16 (t, 0.5H), 1.99 (dd, 0.5H), 1.78 (ddt, 1H), 1.60 (t, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (dt, 1H), 1.12 (d, 1H), 1.07-0.95 (m, 3H), 0.43 (dd, 1H), 0.27 (t, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 448,3.

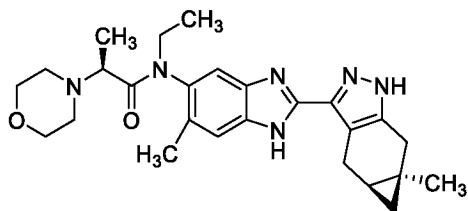
Пример 5: N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид



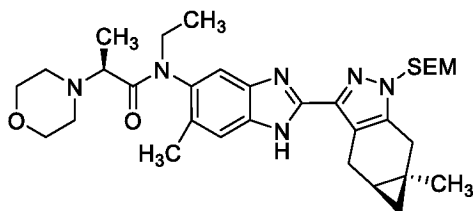
Соединение Примера 5 получали аналогично Примеру 4 из соединения Подготовительного примера 46 (100 мг) и 72 мг (±)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропановой кислоты и очищали посредством преп. ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX

C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм, вода (0,04% NH<sub>4</sub>OH)/MeCN от 26 до 66% за 9 мин, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 51%). SFC метод: Chiral Tech OD-3 100 мм x 4,6 мм x 3 мкм, CO<sub>2</sub>/EtOH (0,05%) от 5 до 40%, 2,8 мл/мин, температура колонки 35°C, время удерживания 3,39 мин (15,8%), 3,46 мин (26,0%), 3,54 мин (35,6%) и 3,76 мин (22,43%); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 4H), 3.29-3.22 (m, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.79 (d, 1H), 2.38 (d, 3H), 2.16 (dd, 0.5H), 1.99 (t, 0.5H), 1.90-1.69 (m, 1H), 1.60 (t, 2H), 1.31 (m, 4H), 1.17 (dq, 1H), 1.11 (dd, 1H), 1.03 (d, 2H), 0.43 (dd, 1H), 0.27 (q, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H) 448,3.

Пример 6: (S)-N-этил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид



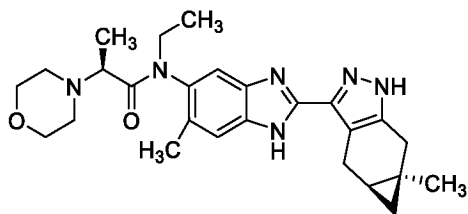
Стадия 1: (S)-N-этил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 67 (200 мг, 0,44 ммоль) в пиридине (4,43 мл) обрабатывали соединением Подготовительного примера 19 (162 мг, 1,02 ммоль) и EDCI (170 мг, 0,89 ммоль). Смесь перемешивали в течение 96 ч, затем нагревали при 80°C в течение дополнительных 24 ч. Смесь разбавляли водой и смесь экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%, затем MeOH/DCM 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 30%). ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 593,5.

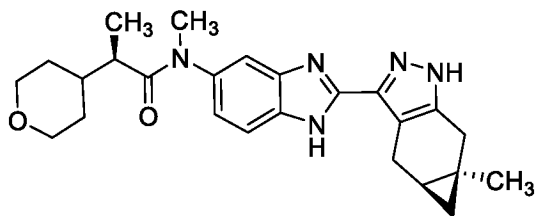


Стадия 2: (S)-N-этил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид

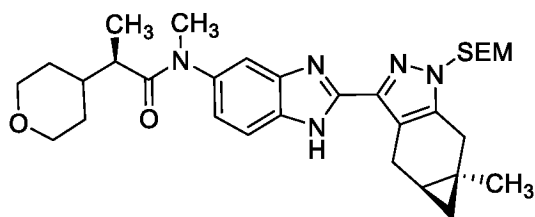


Раствор силилового эфира со Стадии 1 (78 мг, 0,132 ммоль) в TFA (1,5 мл) при 0-5°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (80 мг, 0,69 ммоль). После перемешивания при 15°C в течение 2 ч растворитель удаляли и реакционную смесь подщелачивали насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали предварительно смешанными DCM/MeOH (10:1, 8 мл x3) и экстракты объединяли. Концентрировали и остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ [YMC-Actus Triart Prep C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм, вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH)/MeCN от 43 до 63% за 10 мин, 35 мл/мин] с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 57%). SFC метод: Chiral Tech AD-3 50 мм x 4,6 мм x 3 мкм, CO<sub>2</sub>/EtOH (0,05%) изократически 40%, 4 мл/мин, температура колонки 35°C, время удерживания 0,45 мин (51,01%) и 1,39 (48,99%), 100%ee; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.88 (s, 1H), 12.60 (d, 1H), 7.69-7.46 (m, 0.75H), 7.41-7.33 (m, 1.25H), 4.11 (tq, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 5H), 2.74 (d, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (d, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.13-0.91 (m, 7H), 0.37 (dd, 1H), 0.16 (d, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 463,2.

Пример 7: (R)-N-метил-N-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид

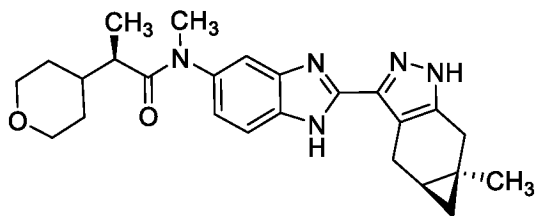


Стадия 1: (R)-N-метил-N-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид



К раствору соединения Подготовительного примера 55 (6,9 г, 16,3 ммоль) и соединения Подготовительного примера 22 (2,83 г, 17,9 ммоль) в пиридине (163 мл) при КТ добавляли EDCI (6,24 г, 32,6 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч и разбавляли водой (150 мл) и рассолом (150 мл). Полученную водную смесь экстрагировали EtOAc (2x300 мл) и экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-90%) с получением указанного в заголовке соединения (6,9 г, 75%-ный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.77 (s, 0.5 H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.40 (s, 0.5H), 7.14 (bs, 1H), 5.56-5.37 (m, 2H), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.45-3.06 (m, 8H), 2.78 (d, 1H), 2.31-2.10 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.60 (d, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.28-1.11 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 0.98-0.87 (m, 3H), 0.45 (dd, 1H), 0.27 (t, 1H), -0.03 (s, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 564,2.

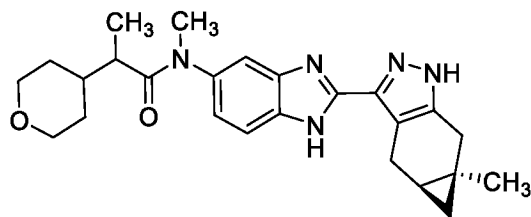
Стадия 2: (R)-N-метил-N-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид



Раствор силилового эфира со Стадии 1 (6,9 г, 12,2 ммоль) в TFA (122 мл) при 25°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (7,12 г, 61,2 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч, смесь концентрировали и подщелачивали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE, 10-100%). Полученный материал очищали дополнительно хиральной SFC (CO<sub>2</sub>/MeOH+ 1% NH<sub>4</sub>OH, Daicel OJ, 250 мм x 50 мм x 10 мкм) с получением конечного продукта (3,43 г, 64,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.79-7.41 (m, 2H), 7.17-7.05 (m, 1H), 3.87 (td, 2H), 3.41-3.28 (m, 6H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 2.22 (dq, 1H), 1.75 (q, 1H), 1.60 (d, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.24-1.12 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 1.00-

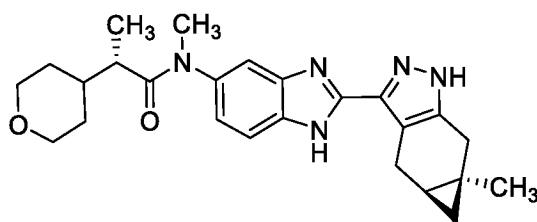
0.88 (m, 1H), 0.42 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H).; ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 434,3; аналитическая SFC (ChiralCel OJ-H 150 мм x 4,6 мм x 5 мкм, CO<sub>2</sub>/EtOH (0,05%DEA), от 5 до 40%), время удерживания 4,91 мин (100%).

Пример 8: *N*-метил-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропанамид



Соединение Примера 8 получали аналогично Примеру 7 из Подготовительного примера 55 (350 мг) и (±)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропановой кислоты (131 мг) и очищали посредством преп. ВЭЖХ (УМС-Actus Triart C18, 100 x 30 мм x 5 мкм, H<sub>2</sub>O/MeCN+0,05% NH<sub>4</sub>OH, 38%-58% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 39,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.79-7.38 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.41-3.33 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.21 (dq, 1H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.60 (d, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.27-1.10 (m, 2H), 1.05 (d, 3H), 0.95 (qd, 1H), 0.42 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H).; ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 434,3.

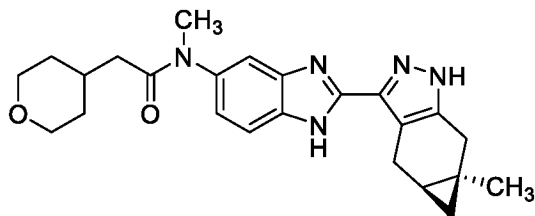
Пример 9: (*S*)-*N*-метил-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропанамид



Соединение Примера 9 получали аналогично Примеру 7 из Подготовительного примера 55 (296 мг) и (*S*)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропановой кислоты (111 мг) и очищали посредством преп. ВЭЖХ (УМС-Actus triart C18, 100x30 мм x 5мкм, H<sub>2</sub>O/MeCN (0,05% NH<sub>4</sub>OH), от 38 до 58% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (102 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.81-7.34 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 3.86 (ddd, 2H), 3.41-3.31 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.20 (dq, 1H), 1.73 (td, 1H), 1.58 (dd, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.25-1.10 (m, 2H), 1.03 (d, 3H), 0.93 (qd, 1H),

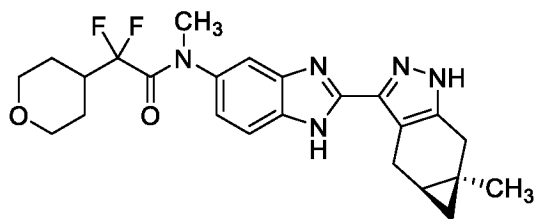
0.40 (dd, 1H), 0.24 (t, 1H); хиральная SFC (ChiralCel OJ-H 150x4,6 мм x 5 мкм, CO<sub>2</sub>/EtOH (0,05%DEA), от 5 до 40%), время удерживания 3,60 мин.

Пример 10: *N*-метил-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид



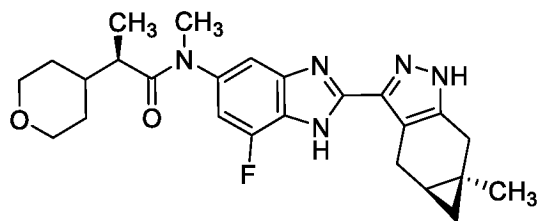
Соединение Примера 10 получали аналогично Примеру 7 из Подготовительного примера 55 (200 мг) и 2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)уксусной кислоты (82 мг) и очищали хиральной SFC (Daicel Chiralcel OJ-H (250 мм x 30 мм x 5 мкм), CO<sub>2</sub>/EtOH масс./0,1% NH<sub>4</sub>OH, 25% изократически) с получением указанного в заголовке соединения (71 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.75-7.39 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.41-3.32 (m, 4H), 3.14 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.15-1.92 (m, 3H), 1.57 (d, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.23-0.99 (m, 3H), 0.42 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 420,3.

Пример 11: 2,2-дифтор-*N*-метил-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид

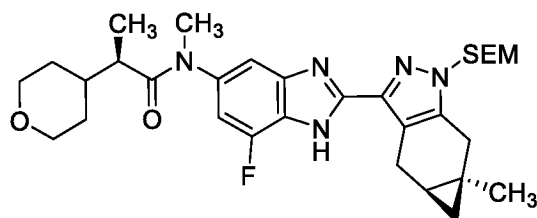


Соединение Примера 11 получали аналогично Примеру 7 из Подготовительного примера 55 (200 мг) и 2,2-дифтор-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)уксусной кислоты (170 мг) и очищали хиральной SFC (Daicel Chiralcel OJ-H, 250 мм x 30 мм x 5 мкм; CO<sub>2</sub>/EtOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH), 25% изократически) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.89 (s, 1H), 12.73 (d, 1H), 7.62 (d, 0.5H), 7.55 (d, 0.5H), 7.42 (d, 0.5H), 7.31 (s, 0.5H), 7.13-7.04 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.47-3.31 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.35-2.14 (m, 1H), 1.49 (d, 2H), 1.31-1.19 (m, 5H), 1.15-1.00 (m, 1H), 0.36 (dd, 1H), 0.14 (t, 1H).; ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 582,3.

Пример 12: (R)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид

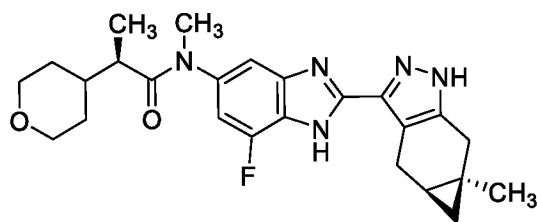


Стадия 1: (R)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-(2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид



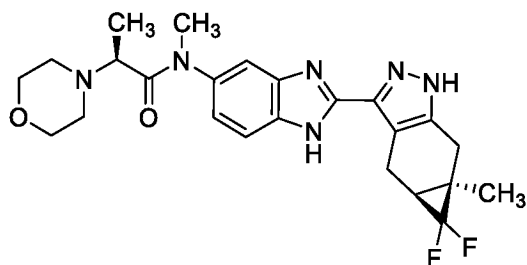
В раствор соединения Подготовительного примера 57 (3,0 г, 6,79 ммоль) в пиридине (67,9 мл) при 25°C добавляли соединение Подготовительного примера 22 (1,50 г, 9,51 ммоль) и EDCI (2,87 г, 14,9 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (5x100 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 58,2%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.26 (bs, 1H), 6.97 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 5.59-5.37 (m, 2H), 3.89 (td, *J*=12,4, 11,9, 4,1 Гц, 2H), 3.63 (t, *J*=7,9 Гц, 2H), 3.49-3.30 (m, 6H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.78 (d, *J*=16,3 Гц, 1H), 2.24 (dq, *J*=9,2, 6,7 Гц, 1H), 1.84-1.67 (m, 1H), 1.61 (d, *J*=13,2 Гц, 2H), 1.36-1.13 (m, 6H), 1.07 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), 0.94-0.85 (m, 2H), 0.45 (dd, *J*=8,9, 4,6 Гц, 1H), 0.27 (t, *J*=5,1 Гц, 1H), -0.02 (s, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 582,3.

Стадия 2: (R)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид

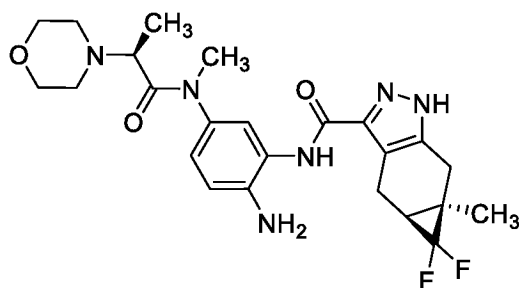


Раствор силилового эфира со Стадии 1 (2,30 г, 3,95 ммоль) в TFA (39,5 мл) при 5°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (2,30 г, 19,8 ммоль). После перемешивания 3 ч при КТ смесь концентрировали и остаток разбавляли насыщ. водн Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc (2x30 мл) и органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 20-100%). Соединение переносили в MeCN (10 мл), EtOH (10 мл) и H<sub>2</sub>O (150 мл) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (1,78 г, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.25 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.43-3.25 (m, 6H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.75 (q, 1H), 1.60 (t, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25-1.11 (m, 2H), 1.06 (d, 3H), 0.98 (dt, 1H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H).; ЖХ/МС *m/z* (M+H) 452,3.

Пример 13: (S)-N-(2-(((4aS,5aR)-5,5-дифтор-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

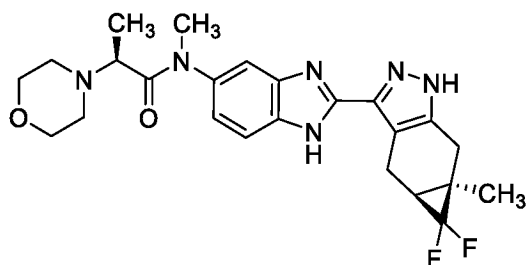


Стадия 1: (4aS,5aR)-N-(2-амино-5-((S)-N-метил-2-морфолинопропанамидо)-фенил)-5,5-дифтор-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-карбоксамид



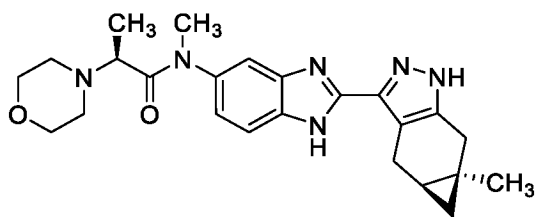
Раствор соединения Подготовительного примера 68 (700 мг, 3,07 ммоль) в DMF (40 мл) при КТ обрабатывали НВТУ (1,75 г, 4,60 ммоль), DMAP (37,5 мг, 0,31 ммоль),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1,19 мг, 9,2 ммоль) и 32 (854 мг, 3,07 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч и разбавляли насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (4x100 мл) и органические слои объединяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния,  $\text{EtOAc}/\text{PE}$  0-100%, затем  $\text{EtOAc}/\text{EtOH}$  3:1) с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 57%). ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 488,9.

Стадия 2: (S)-N-(2-((4aS,5aR)-5,5-дифтор-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

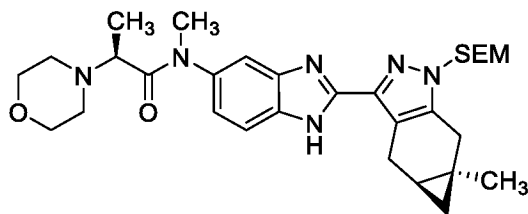


Смесь амида со стадии 1 (850 мг, 1,74 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (50 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток разбавляли  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и промывали насыщенным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (4x100 мл). Органические экстракты объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (Xtimate C-18 150x25 мм x 5 мкм,  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  (0,225% FA), 20-40% за 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (289 мг, 35%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.75-7.49 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 3.70-3.56 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (q, 1H), 3.14 (d, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.56 (dt, 2H), 2.40 (dd, 2H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.43 (d, 3H), 1.18 (d, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 435,3.

Пример 14: (S)-N-метил-N-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид

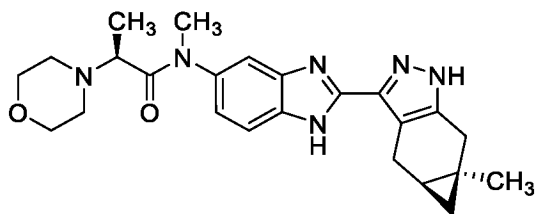


Стадия 1: (S)-N-метил-N-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида



Смесь соединения Подготовительного примера 32 (1,53 г, 5,5 ммоль), соединения Подготовительного примера 9 (1,69 г, 5,5 ммоль) в EtOH (27,5 мл) и воды (2,75 мл) обрабатывали  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1,14 г, 11,0 мл). Смесь нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток разбавляли EtOAc и  $\text{H}_2\text{O}$ . Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Органические экстракты объединяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/гептаны 10-100%, затем EtOAc/MeOH 0-15%) с получением указанного в заголовке соединения (2,41 г, 78%). ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 565,5.

Стадия 2: (S)-N-метил-N-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида

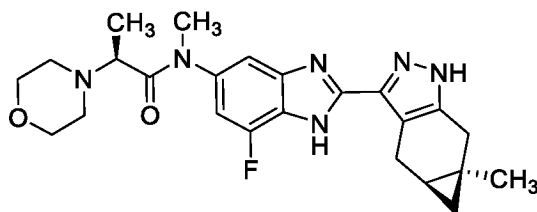


Раствор силилового эфира со стадии 1 (2,41 г, 4,26 ммоль) в DCM (12,8 мл) при  $0^\circ\text{C}$  обрабатывали TFA (8,61 мл) и перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в THF/MeOH и pH доводили до примерно 10 твердым  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Смесь разбавляли в 10%MeOH в DCM и промывали рассолом. Водный слой экстрагировали 10%MeOH в DCM. Органические экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хиральной SFC (Chiralcel OJ, 30 мм x 250 мм x 5 мкм,  $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  (0,2%  $\text{NH}_3$ ), изократически 25% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (0,89 г, 48%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.93-12.87 (m, 1H), 12.73 (d,  $J=5,9$  Гц, 1H), 7.63 (d,  $J=8,4$  Гц, 0.5H), 7.55 (s, 0.5H), 7.44 (d,  $J=8,3$  Гц, 0.5H), 7.35 (s, 0.5H), 7.07 (t,  $J=9,9$  Гц, 1H), 3.50-3.41 (m, 5H), 3.23-3.13 (m, 4H), 2.98 (dd,  $J=16,2, 8,6$  Гц, 2H), 2.72 (d,  $J=16,1$  Гц, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.31-

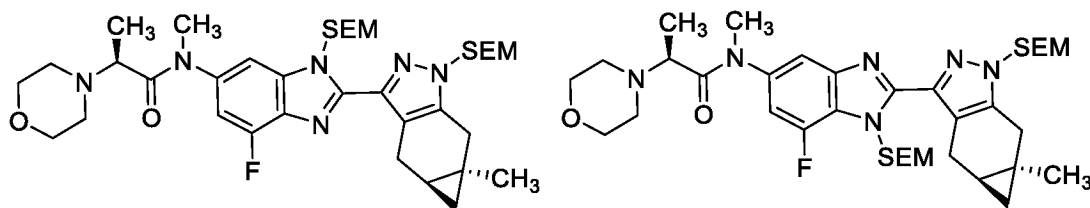


2.11 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.15-0.88 (m, 4H), 0.36 (dd,  $J=8,8, 4,3$  Гц, 1H), 0.14 (s, 1H).; ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 435,3; хиральная SFC (Lux Cellulose-2, 150 x 4,6 мм x 3 мкм, CO<sub>2</sub>/EtOH (0,1% этаноламин, от 1 до 40% EtOH), время удерживания 2,96 мин.

Пример 15: (S)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

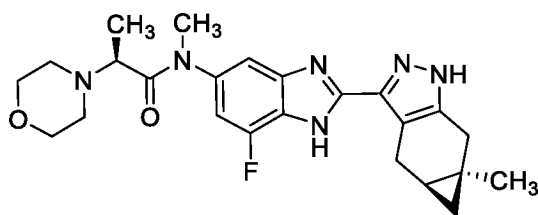


Стадия 1: (S)-N-(4-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид и (S)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



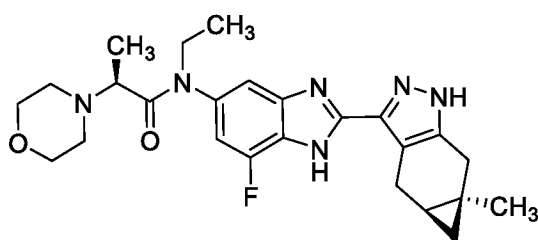
Смесь соединений Подготовительных примеров 74a и 74b (мг, 0,19 ммоль) в пиридине (2,77 мл) при 15°C обрабатывали 19 (45,6 мг, 0,23 ммоль) и EDCI (74,4 мг, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (131 мг, 95%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+Na)<sup>+</sup> 735,1.

Стадия 2: (S)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

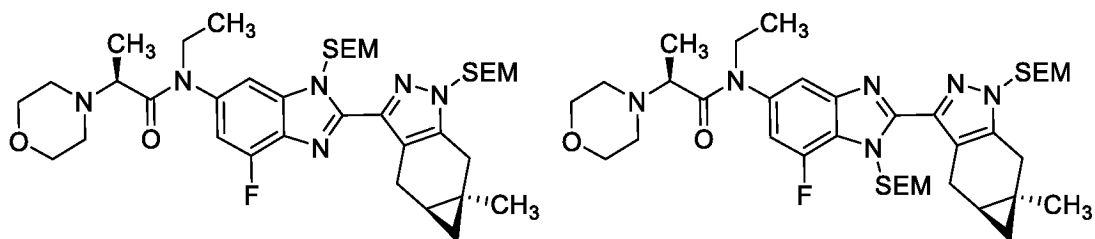


Смесь силиловых эфиров со стадии 1 (131 мг, 0,18 ммоль) в TFA (1,84 мл) при 10°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (107 мг, 0,92 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч смесь концентрировали и остаток подщелачивали насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc (3x15 мл) и экстракты объединяли. Растворитель удаляли и остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (H<sub>2</sub>O: MeCN, 0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.34 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.62 (ddd, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.37 (d, 1H), 3.23 (q, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.54 (dt, 2H), 2.36 (dt, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.17 (d, 3H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 453,3.

Пример 16: (S)-N-этил-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид

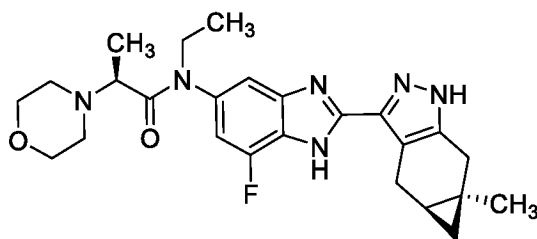


Стадия 1: (S)-N-этил-N-(4-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-2-морфолинопропанамид и (S)-N-этил-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид



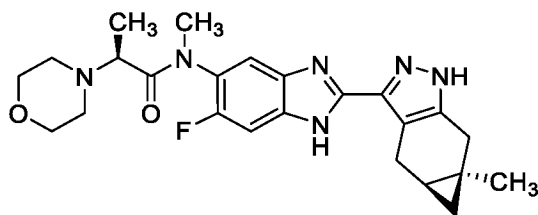
Смесь соединений Подготовительных примеров 76а и 76б (6,14 г, 10,48 ммоль) и 19 (1,46 г, 9,17 ммоль) в пиридине (70 мл) при 30°C обрабатывали EDCI (4,02 г, 21,0 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч растворитель удаляли и добавляли воду (80 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x80 мл) и органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-50%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (5,13 г, 67%). ЖХ/МС *m/z* (M+H) 727,4.

Стадия 2: (S)-N-этил-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид

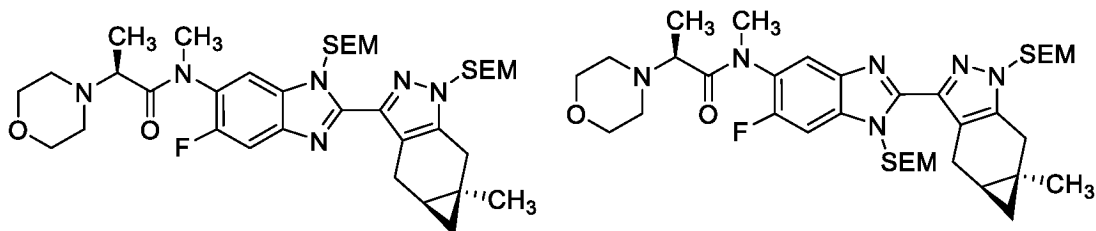


Смесь силиловых эфиров со стадии 1 (5,13 г, 7,06 ммоль) в TFA (35 мл) при 0°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (4,1 г, 35,3 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и остаток разбавляли насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc (2x100 мл) и органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-50%) (2,66 г, 81%). Смесь дополнительно очищали посредством хиральной SFC (Daicel Chiralpak AD, 250 ммx50 ммx10 мкм; CO<sub>2</sub>/EtOH(0,1%NH<sub>4</sub>OH), 50% изократически) с получением указанного в заголовке соединения (1,72 г, 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.31 (bs, 1H), 7.05-6.93 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.61 (ddd, 4H), 3.38 (d, 1H), 3.14 (dt, 2H), 3.06 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.53 (dt, 2H), 2.35 (dt, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.20-1.11 (m, 7H), 0.40 (dd, 1H), 0.24 (t, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 467,1.

Пример 17: (S)-N-(6-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

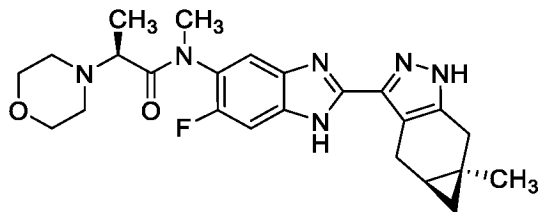


Стадия 1: (S)-N-(6-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид и (S)-N-(5-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Смесь соединений Подготовительных примеров 80a и 80b (170 мг, 0,29 ммоль) в пиридине (4,95 мл) при 15°C обрабатывали 19 (71 мг, 0,45 ммоль) и EDCI (114 мг, 0,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 суток, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Органические экстракты собирали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (180 мг, 85%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 713,5.

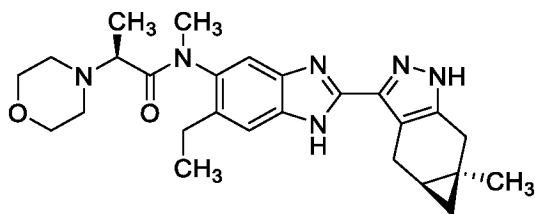
Стадия 2: (S)-N-(6-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Смесь силиловых эфиров со стадии 1 (180 мг, 0,25 ммоль) в TFA (2,52 мл) при 10°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (147 мг, 1,26 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали. Смесь подщелачивали насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (3x8 мл). Объединенные экстракты концентрировали и остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (YMC-Triart Prep C18 150 мм x 40 мм x 7 мкм, вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH)/MeCN

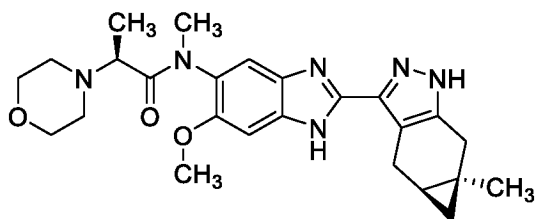
от 42 до 62% за 10 мин, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 34%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.72-7.39 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 4H), 3.39 (d, 1H), 3.30 (d, 3H), 3.27-3.04 (m, 3H), 2.79 (d, 1H), 2.54 (dt, 1H), 2.41 (dd, 2H), 2.27 (ddd, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.23-1.12 (m, 4H), 0.44 (dd, 1H), 0.27 (t, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  453,2.

Пример 18: (S)-N-(6-этил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

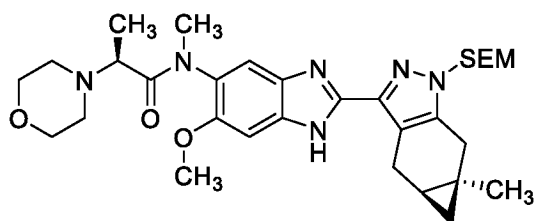


Соединение Примера 18 получали аналогично Примеру 1 из 5-хлор-2-этил-4-нитроанилина с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.54 (s, 2H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.38 (d, 1H), 3.27 (d, 3H), 3.20-3.01 (m, 3H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.67 (q, 2H), 2.56 (d, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 1.37 (dt, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.19 (t, 2H), 1.11 (dd, J=6,6, 1,7 Гц, 2H), 0.44 (dd, 1H), 0.28 (d, J=5,6 Гц, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H) $^+$  463,4.

Пример 19: (S)-N-(6-метокси-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

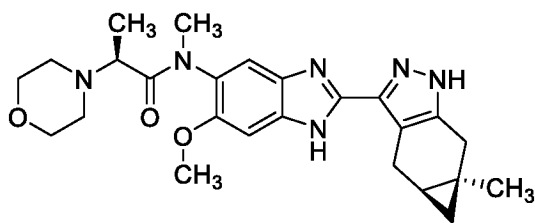


Стадия 1: (S)-N-(6-метокси-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



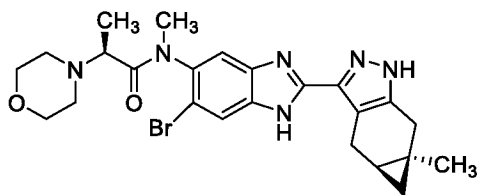
Смесь соединения Подготовительного примера 84 (189 мг, 0,61 ммоль), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (126 мг, 0,66 ммоль) в DMF (7,3 мл) обрабатывали соединением Подготовительного примера 9 (157 мг, 0,51 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 2 ч и вливали в 3% водн. LiCl (20 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические слои собирали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (201 мг, 44%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 595,3.

Стадия 2: (S)-N-(6-метокси-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



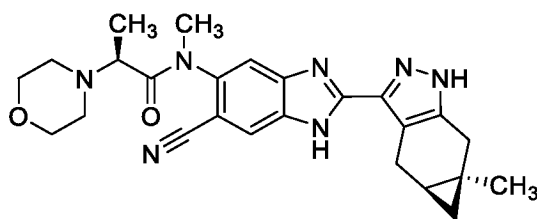
Раствор силилового эфира со стадии 1 (201 мг, 0,338 ммоль) в TFA (3,38 мл) при 0-5°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (196 мг, 1,69 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и концентрировали. Остаток подщелачивали насыщ. водн NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc (2x20 мл) и экстракты концентрировали. Остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (УМС Triart C18 150 мм x 30 мм x 7 мкм, вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH)/MeCN от 25 до 75% за 10 мин, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.94 (d, 3H), 3.63 (tq, 4H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.23 (d, 3H), 3.20-3.08 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.79 (d, 1H), 2.54 (dt, 1H), 2.44 (dt, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.26-1.10 (m, 4H), 0.43 (dd, 1H), 0.27 (t, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 465,2.

Пример 20: (S)-N-(6-бром-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 85 (100 мг, 0,155 ммоль) в TFA (5,0 мл) при 0°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (90,3 мг, 0,77 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (Boston Prime C18, 150x30 мм x 5 мкм, H<sub>2</sub>O/MeCN (0,05% NH<sub>4</sub>OH) 10-70% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.09-12.65 (m, 2H), 7.99-7.63 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 5H), 3.18-3.09 (m, 3H), 3.08-2.86 (m, 2H), 2.81-2.60 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 2H), 2.24-1.91 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.17-0.90 (m, 4H), 0.37 (dd, 1H), 0.15 (t, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 513,3/515,5 (<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br).

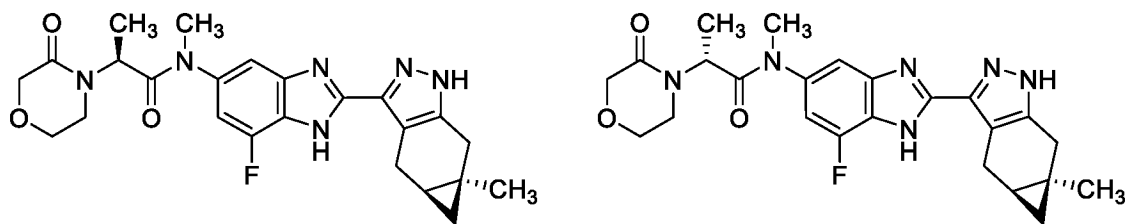
Пример 21: (S)-N-(6-циано-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



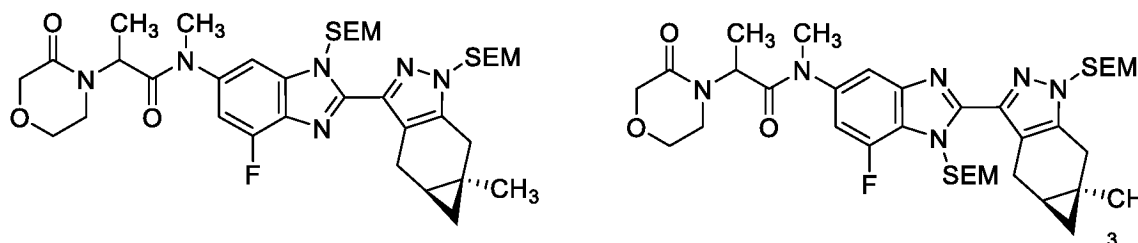
Смесь соединений Подготовительных примеров 87a и 87b (150 мг, 0,21 ммоль) в TFA (5 мл) обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (121 мг, 1,04 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли конц. NH<sub>4</sub>OH (1 мл). Смесь перемешивали 1 ч и смесь концентрировали. Остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (Boston Prime C18, 150x30 мм x 5 мкм; H<sub>2</sub>O/MeCN (0,2% FA), 23-45% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.22-13.05 (m, 2H), 8.35-7.36 (m, 2H), 3.58-3.25 (m, 5H), 3.22 (d, 3H), 3.01 (dd, 2H), 2.80-2.56 (m, 2H), 2.44-2.27 (m, 2H), 2.12-1.90 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.18-0.95 (m, 34H), 0.38 (dd, 1H), 0.16 (t, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 460,2.

Пример 22: (S)-N-(7-фтор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-(3-оксоморфолино)пропанамид; и

Пример 23: (R)-N-(7-фтор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-(3-оксоморфолино)пропанамид

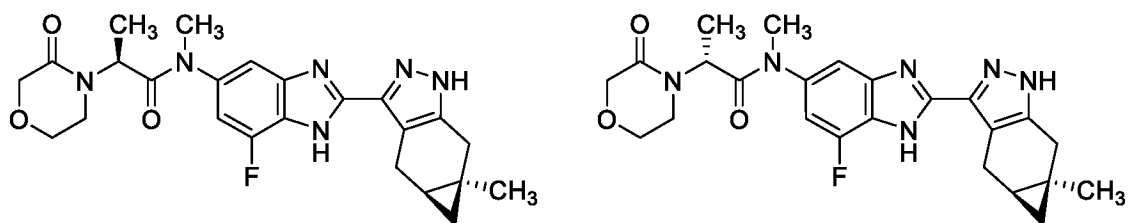


Стадия 1: *N*-(4-фтор-2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-*N*-метил-2-(3-оксоморфолино)пропанамид и *N*-(7-фтор-2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-(3-оксоморфолино)пропанамид



Смесь соединений Подготовительных примеров 74а и 74b (150 мг, 0,26 ммоль) и соединения Подготовительного примера 26 (54,5 мг, 0,32 ммоль) в пиридине (3,75 мл) при 25°C обрабатывали EDCI (101 мг, 0,53 ммоль). Смесь перемешивали в течение 48 ч и разбавляли водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (60 мг, 31%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 727,3.

Стадия 2: (S)-*N*-(7-фтор-2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-(3-оксоморфолино)пропанамид и (R)-*N*-(7-фтор-2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-(3-оксоморфолино)пропанамид



Смесь силил-енольных эфиров со стадии 1 (85,0 мг, 0,12 ммоль) в TFA (1,2 мл) при 5°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (68,0 мг, 0,58 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч и

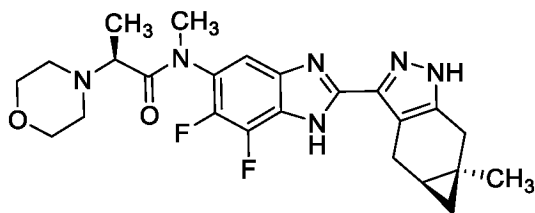


концентрировали. Смесь обрабатывали насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3x8 мл). Органические экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали и остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (Phenomenex Gemini NX-C18, 75x30 мм x 3 мкм  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (0,225% FA), 29-49% за 10 мин). Смесь разделяли посредством хиральной SFC (Daicel ChiralPak AD, 250 мм x 30 мм x 10 мкм,  $\text{CO}_2/\text{EtOH}$  (0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), 55% изократически) с получением указанных в заголовке соединений с абсолютной стереохимией при C-2 метиле, определенной произвольно.

Пример 22:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.44-7.40 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.03-3.85 (m, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.38 -3.25 (m, 4H), 3.14 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.16 (dt, 1H), 0.41 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 467,1.

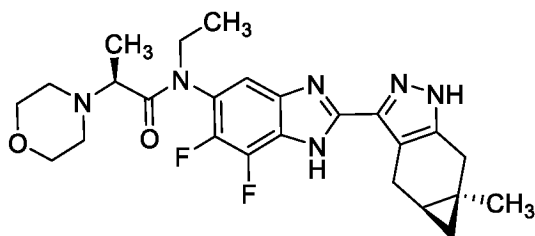
Пример 23:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 3H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.39-3.24 (m, 4H), 3.14 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.16 (dt, 1H), 0.41 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 467,1.

Пример 24: (S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



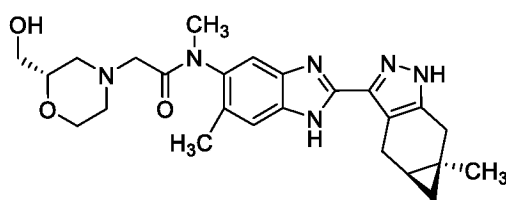
Смесь соединений Подготовительных примеров 95a и 95b (3,26 г, 4,47 ммоль) в TFA (45 мл) при 0°C обрабатывали  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2,60 г, 22,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч и концентрировали. Смесь обрабатывали насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали DCM (3x30 мл). Органические экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии (диоксид кремния,  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$  0-7%) и выделенный материал растворяли в  $\text{MeOH}$  (30 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл). Растворитель удаляли посредством лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (1,56 г, 69%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.56-7.30 (m, 1H), 3.67-3.46 (m, 4H), 3.44-3.22 (m, 5H), 3.22-3.09 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.58-2.29 (m, 3H), 2.19 (ddd, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (dd, 4H), 0.42 (dd, 1H), 0.24 (t, 1H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -153,83.

Пример 25: (S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-этил-2-морфолинопропанамид

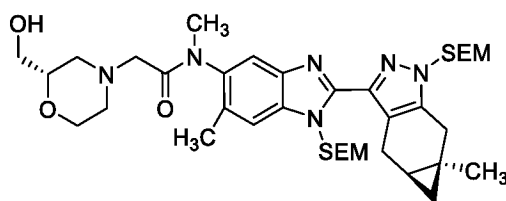


Смесь соединений Подготовительных примеров 96a и 96b (120 мг, 0,16 ммоль) в TFA (1,6 мл) при 5°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (93,6 мг, 0,81 ммоль). Смесь перемешивали 2 ч и концентрировали. Остаток разбавляли насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3x8 мл). Органические экстракты собирали, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (УМС Triart, 30x150 мм x 7 мкм, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH), 46-66% за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (7,2 мг, 9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7.41-7.26 (m, 1H), 3.90-3.66 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 4H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.19-1.14 (m, 6H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 485,1.

Пример 26: 2-((S)-2-(гидроксиметил)морфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид

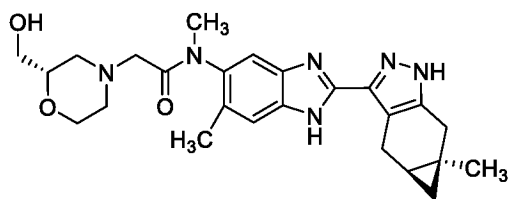


Стадия 1: 2-((S)-2-(гидроксиметил)морфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид



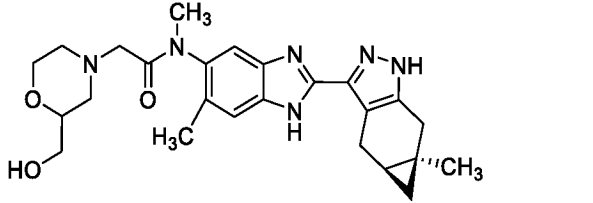
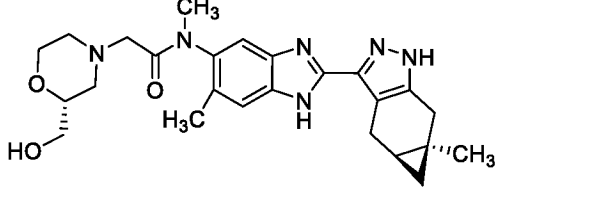
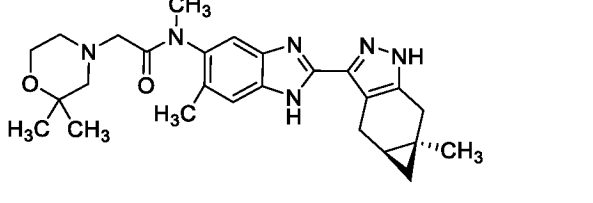
Раствор соединения Подготовительного примера 98 (130 мг, 0,20 ммоль) и (S)-морфолин-2-илметанола (26 мг, 0,22 ммоль) в MeCN (5 мл) обрабатывали NaI (40 мг, 0,27 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 мг, 0,29 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%, затем MeOH/EtOAc 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.22-6.07 (m, 1H), 6.09-5.93 (m, 1H), 5.42 (q, 2H), 3.94-3.73 (m, 4H), 3.71-3.37 (m, 8H), 3.26 (s, 3H), 3.19-3.01 (m, 2H), 2.96-2.68 (m, 4H), 2.34 (s, 4H), 1.38-1.27 (m, 3H), 1.17-1.01 (m, 2H), 0.91 (t, 2H), 0.87-0.73 (m, 2H), 0.40 (s, 1H), 0.26 (d, 1H), -0.02 (s, 9H), -0.11 (t, 9H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 725,4.

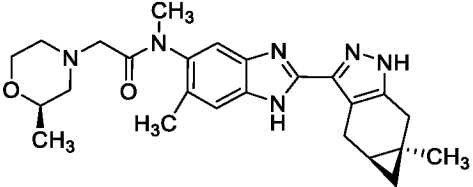
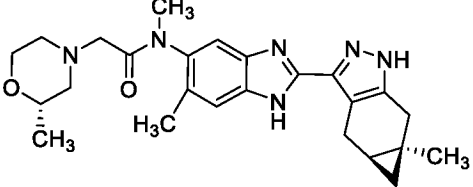
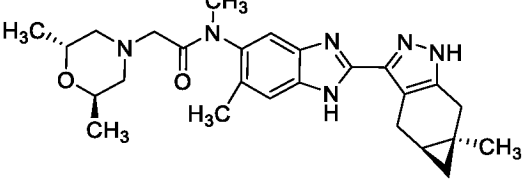
Стадия 2: 2-((S)-2-(гидроксиметил)морфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)ацетамид

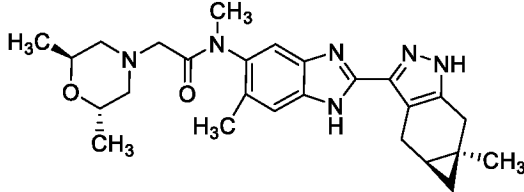


Раствор силилового эфира со стадии 1 (108 мг, 0,149 ммоль) в DCM (5 мл) при 15°C обрабатывали TFA (1,5 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч и концентрировали. Остаток переносили в MeOH (5 мл) и обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (2 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate 75 мм x 40 мм x 3 мкм, от 16 до 56% MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH/вода, 25 мл/мин, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.68-7.39 (m, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.72-3.52 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.19-2.93 (m, 3H), 2.86-2.59 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.85 (dt, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.24-1.05 (m, 1H), 0.42 (dt, 1H), 0.24 (t, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 465,3.

Указанные в заголовке соединения в таблице ниже получали согласно методике, описанной в Примере 18, или аналогичной ей методике (применяя DIPEA+K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/NaI), из соответствующего амина и 2-хлор-N-метил-N-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)ацетамида (Подготовительный пример 98).

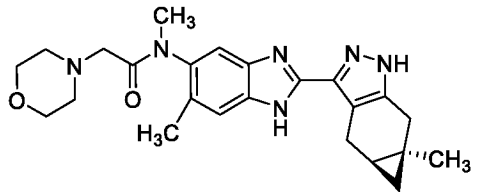
Пр.	Структура и название	Аналитические данные
27	 <p><u>2-(2-(Гидроксиметил)морфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[<i>f</i>]индазол-3-ил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)ацетамид</u></p>	<p>Преп. ВЭЖХ Метод 1. 17 мг (18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.69-7.26 (m, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.72-3.53 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.19-2.95 (m, 3H), 2.85-2.68 (m, 3H), 2.64 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.84 (dt, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (dt, 1H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H); ЖХ/МС <i>m/z</i> (M+H)<sup>+</sup> 465,1.</p>
28	 <p><u>2-((<i>R</i>)-2-(Гидроксиметил)морфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[<i>f</i>]индазол-3-ил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)ацетамид</u></p>	<p>Преп. ВЭЖХ условия: Метод 2. 66 мг (25%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.74-7.24 (m, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.70-3.49 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.19-2.88 (m, 3H), 2.86-2.56 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.84 (dt, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.22-1.10 (m, 1H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (s, 1H); ЖХ/МС <i>m/z</i> (M+H)<sup>+</sup> 465,2.</p>
29	 <p><u>2-(2,2-диметилморфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[<i>f</i>]индазол-3-ил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)ацетамид</u></p>	<p>Преп. ВЭЖХ условия: Метод 3; 53 мг (42%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.71 (d, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.17-1.11 (m, 1H), 0.48-0.34 (m, 1H), 0.30-0.18 (m, 1H); ЖХ/МС <i>m/z</i> (M+H)<sup>+</sup> 463,2.</p>

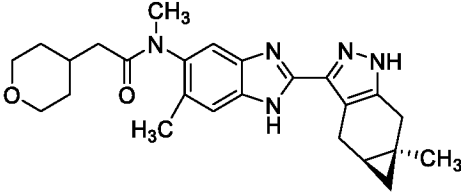
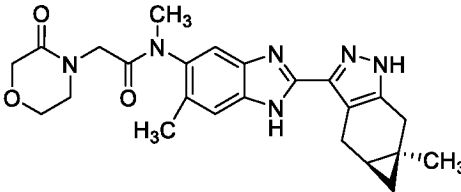
Пр.	Структура и название	Аналитические данные
30	 <p data-bbox="300 495 842 745"><u>N-Метил-N-(6-метил-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1<i>H</i>-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)ацетамид</u></p>	<p data-bbox="914 280 1394 857">Преп. ВЭЖХ условия: Метод 4; 5 мг (8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.57 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 1H), 3.98-3.59 (m, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.95-2.83 (m, 3H), 2.77 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.13 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (dt, 1H), 1.07 (dd, 3H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (q, 1H); ЖХ/МС <i>m/z</i> (M+H)<sup>+</sup> 449,3.</p>
31	 <p data-bbox="300 1106 842 1357"><u>N-Метил-N-(6-метил-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1<i>H</i>-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-((<i>S</i>)-2-метилморфолино)ацетамид</u></p>	<p data-bbox="914 891 1394 1469">Преп. ВЭЖХ условия: Метод 5; 19 мг (28%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 3.79 (dd, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.99-2.81 (m, 2H), 2.77 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.16 (m, 1H), 2.01 (d, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (dt, 1H), 1.07 (dd, 3H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (td, 1H); ЖХ/МС <i>m/z</i> (M+H)<sup>+</sup> 449,3.</p>
32	 <p data-bbox="300 1718 863 1968"><u>2-((2<i>R</i>,6<i>R</i>)-2,6-диметилморфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4a<i>S</i>,5a<i>R</i>)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1<i>H</i>-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид</u></p>	<p data-bbox="914 1503 1394 2018">Преп. ВЭЖХ условия: Метод 3; 24 мг (34%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.50-3.33 (m, 2H), 3.26 (d, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.93-2.68 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.35 (d, 3H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.27-1.11 (m, 7H), 0.42 (dd, 1H), 0.30-0.19 (m, 1H); ЖХ/МС <i>m/z</i> (M+H)<sup>+</sup> 463,2.</p>

Пр.	Структура и название	Аналитические данные
33	 <p><u>2-((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамид</u></p>	<p>Преп. ВЭЖХ условия: Метод 6; 28 мг (39%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, <sup>1</sup>H), 3.97 (tt, 2H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.52-2.37 (m, 2H), 2.35 (d, 3H), 2.16 (dd, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.18 (t, 7H), 0.42 (dd, 1H), 0.24 (td, 1H); ЖХ/МС m/z (M+H)<sup>+</sup> 463,2.</p>

Преп. ВЭЖХ условия: Метод 1: Welch Xtimate C18 100 мм x 40 мм x 3 мкм, от 22 до 52% MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH/вода, 25 мл/мин, 10 мин; Метод 2 Welch Xtimate C18 100 мм x 40 мм x 3 мкм, от 32 до 52% MeCN в 0,05 NH<sub>4</sub>OH/вода, 25 мл/мин, 10 мин; Метод 3: YMC-Actus Triart C18 100 мм x 30 мм x 5 мкм, от 42 до 62% MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH/вода, 35 мл/мин, 10 мин; Метод 4: YMC-Actus Triart C18 100 мм x 30 мм x 5 мкм, от 38 до 48% MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH/вода, 35 мл/мин, 10 мин; Метод 5: YMC-Actus Triart C18 100 мм x 30 мм x 5 мкм, от 40 до 60% MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH/вода, 35 мл/мин, 10 мин; Метод 6: Welch Xtimate C18 150 мм x 40 мм x 10 мкм, от 21 до 61% MeCN в 0,225% муравьиной кислоте в воде, 60 мл/мин, 10 мин.

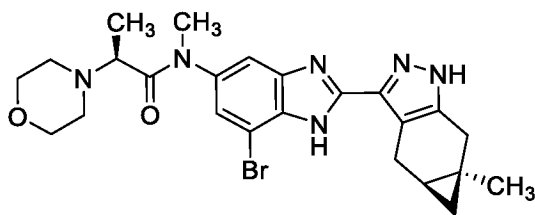
Указанные в заголовке соединения в таблице ниже получали согласно методике, описанной в Примере 3, из соответствующей кислоты и соединения Подготовительного примера 46.

Пр.	Структура и название	Аналитические данные
34	 <p><u>N-Метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолиноацетамид</u></p>	<p>Преп. ВЭЖХ условия: Метод 7; 44 мг (44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.73-7.24 (m, 2H), 3.64 (t, 4H), 3.35 (d, 1H), 3.24 (d, 3H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.75 (dd, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (dt, 1H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H);</p>

Пр.	Структура и название	Аналитические данные
35	 <p><u><i>N</i>-Метил-<i>N</i>-(6-метил-2-((4а<i>S</i>,5а<i>R</i>)-5а-метил-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[<i>f</i>]индазол-3-ил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)ацетамид</u></p>	<p>Преп. ВЭЖХ условия: Метод 8; 36 мг (62%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.48 (s, 2H), 3.94-3.75 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 3H), 3.24 (d, 3H), 3.13 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (d, 2H), 1.87 (q, 1H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (ddd, 3H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H); ЖХ/МС <i>m/z</i> (M+H)<sup>+</sup> 434,3.</p>
36	 <p><u><i>N</i>-Метил-<i>N</i>-(6-метил-2-((4а<i>S</i>,5а<i>R</i>)-5а-метил-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[<i>f</i>]индазол-3-ил)-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)-2-(3-оксоморфолино)ацетамид</u></p>	<p>Преп. ВЭЖХ условия: Метод 9, время удерживания 2,30. ЖХ/МС <i>m/z</i> (M+H)<sup>+</sup> 449,0</p>

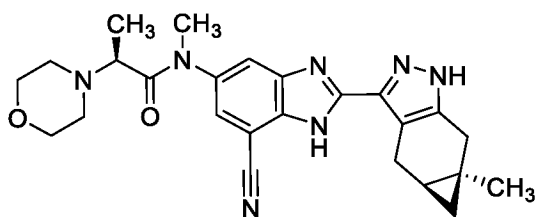
Преп. ВЭЖХ условия: Метод 7: Phenomenex Gemini-NX 150 мм x 30 мм x 5 мкм, от 19 до 59% 0,05% NH<sub>4</sub>OH в MeCN/вода, 30 мл/мин, 10 мин. Метод 8: YMC-Actus Triart C18 100 мм x 30 мм x 5 мкм, от 40 до 60% MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH/вода, 35 мл/мин, 10 мин. Метод 9: Agela Durashell C18 150 мм x 25 мм x 5 мкм, i5-55% 0,225% муравьиная кислота в MeCN/вода, 35 мл/мин, 8 мин градиент.

Пример 37: (*S*)-*N*-(7-бром-2-((4а*S*,5а*R*)-5а-метил-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид

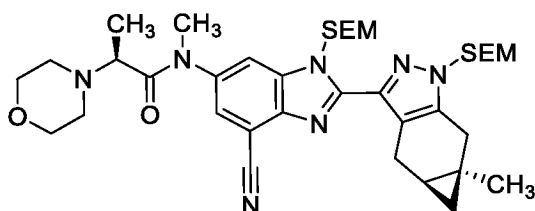


Раствор  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (117 мг, 1,01 ммоль) в TFA (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  обрабатывали соединением Подготовительного примера 102 (130 мг, 0,202 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч и концентрировали. Остаток переносили в MeOH, охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и обрабатывали конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 мл). Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм, от 35 до 55% MeCN в 0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ /вода, 25 мл/мин, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 36%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.05 (s, 1H), 12.96 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.48 (d, 5H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.16 (d, 1H), 3.00 (td, 2H), 2.74 (d, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.23-2.01 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.13 (dt, 1H), 0.99 (d, 3H), 0.38 (dd, 1H), 0.17 (t, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  514,9 ( $^{81}\text{Br}$ ).

Пример 38: (S)-N-(7-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Стадия 1: (S)-N-(4-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

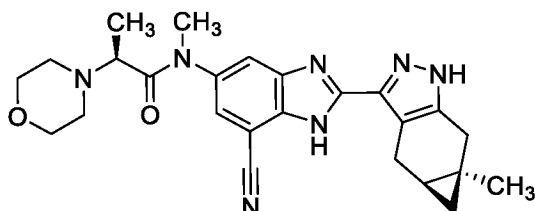


Раствор соединения Подготовительного примера 103 (160 мг, 0,207 ммоль) в NMP (10 мл) обрабатывали  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (24 мг, 0,021 ммоль) и  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (121 мг, 1,03 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при  $160^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь охлаждали до КТ и распределяли между водой (10 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией (диоксид



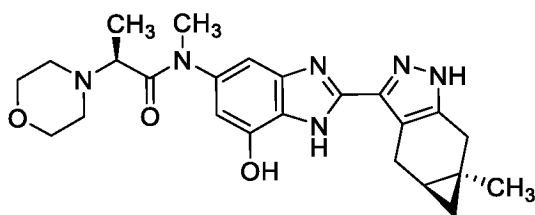
кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 81%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 720,4.

Стадия 2: (S)-N-(7-циано-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор Et<sub>3</sub>SiH (81 мг, 0,694 ммоль) в TFA (5 мл) при 0°C обрабатывали силиловым эфиром со стадии 1 (100 мг, 0,139 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и концентрировали. Остаток переносили в MeOH и охлаждали до 0°C. Добавляли NH<sub>4</sub>OH (1 мл). Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм, от 22 до 47% MeCN в 0,2% муравьиной кислоте в воде, 25 мл/мин, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 42%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.35 (s, 1H), 13.09 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 3.53-3.40 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (d, 1H), 3.02 (d, 2H), 2.75 (d, 1H), 2.37 (dd, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.14 (s, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.38 (dd, 1H), 0.17 (t, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 460,2.

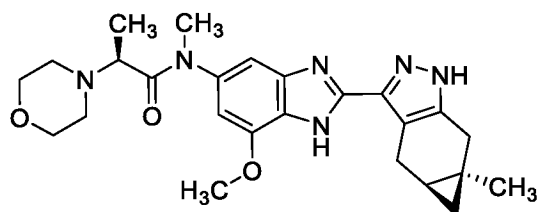
Пример 39: (S)-N-(7-гидрокси-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор Et<sub>3</sub>SiH (196 мг, 1,69 ммоль) в TFA (5 мл) при 0°C обрабатывали соединением Подготовительного примера 105 (120 мг, 0,169 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч и концентрировали. Остаток переносили в MeOH, охлаждали до 0°C и обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (1 мл). Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм, от 25 до 45% MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH в воде, 25 мл/мин, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 37%). Аналитическая хиральная SFC колонка: Chiralpak AS-3 100 мм x 4,6 мм x 3 мкм; подвижная фаза: A/B: CO<sub>2</sub>/EtOH (0,05% Et<sub>2</sub>NH); градиент:

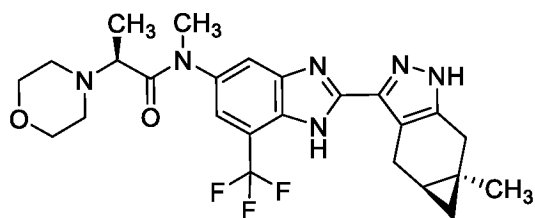
от 5% до 40% В за 4 мин и выдерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин; темп. колонки: 35°C; время удерживания 2,760 мин; ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 451,2.

Пример 40: (S)-N-(7-метокси-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор Et<sub>3</sub>SiH (120 мг, 1,03 ммоль) в TFA (5 мл) при 0°C обрабатывали соединением Подготовительного примера 106 (150 мг, 0,207 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и концентрировали. Остаток переносили в MeOH и охлаждали до 0°C. Смесь обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (1 мл), концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм, от 32 до 55% MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH/вода, 25 мл/мин, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (11,4 мг, 12%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.84 (s, 1H), 12.70 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.49 (d, 5H), 3.39 (d, 0H), 3.29 (td, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.10-2.89 (m, 2H), 2.73 (d, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.24 (d, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.16-1.04 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.37 (dd, 1H), 0.16 (s, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 465,1.

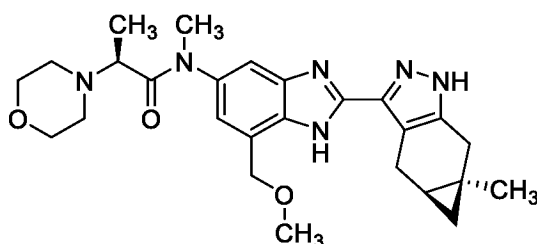
Пример 41: (S)-N-метил-N-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид



Раствор Et<sub>3</sub>SiH (183 мг, 1,57 ммоль) в TFA (5 мл) при 0°C обрабатывали соединением Подготовительного примера 112 (120 мг, 0,157 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и концентрировали. Остаток переносили в MeOH и охлаждали до 0°C. Смесь обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (1 мл), концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм, от 43 до 65%

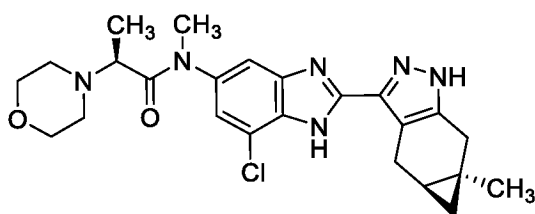
MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH/вода, 25 мл/мин, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.23 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.55-3.37 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.13 (q, 1H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.75 (d, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.14-1.93 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (dd, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.37 (dd, 1H), 0.17 (t, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 503,1.

Пример 42: (S)-N-(7-(метоксиметил)-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 117 (61 мг, 0,083 ммоль) в DCE (0,7 мл) при КТ обрабатывали TFA (0,6 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч и концентрировали. Остаток переносили в EtOH (0,7 мл) и охлаждали до 0°C. Смесь обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (0,2 мл) по каплям и смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали 85:15% изопропанол/DCM (x3). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18 19 мм x 100 мм x 5 мкм, 5-95% MeCN (0,03% NH<sub>4</sub>OH)/вода, 8,5 мин, выдерживание при 95% в течение 1,5 мин, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 59%). Время удерживания 1,74 мин; ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 479,5.

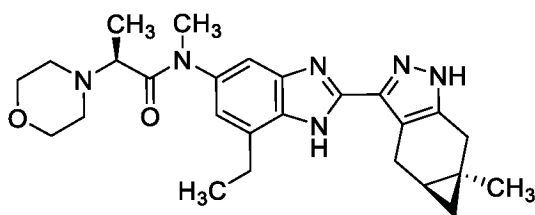
Пример 43: (S)-N-(7-хлор-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 122 (42 мг, 0,085 ммоль) в TFA (0,6 мл) и DCE (0,5 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч и обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (0,046 мл, 0,29 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение дополнительных 2 ч. Смесь

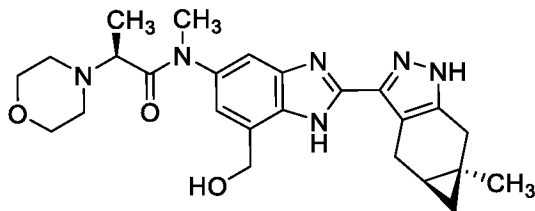
концентрировали и остаток разбавляли насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (x3). Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18 19 мм x 100 мм x 5 мкм, 5-95%  $\text{MeCN}$  (0,03%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/вода, 8,5 мин, выдерживание при 95% в течение 1,5 мин, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (17,3 мг, 63%). Время удерживания 2,04 мин; ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 469,6.

Пример 44: (S)-N-(7-этил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 126 (45 мг, 0,062 ммоль) в DCE (0,5 мл) при КТ обрабатывали TFA (0,2 мл) и  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (24 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч и концентрировали. Остаток переносили в DCM и насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Слои разделяли и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (x2). Объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18 19 мм x 100 мм x 5 мкм, 5-95%  $\text{MeCN}$  (0,03%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/вода, 8,5 мин, выдерживание при 95% в течение 1,5 мин, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 мг, 21%). ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 463,6; время удерживания 1,78 мин.

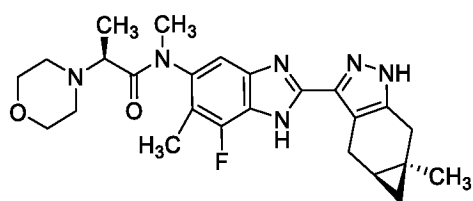
Пример 45: (S)-N-(7-(гидроксиметил)-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 132 (20 мг, 0,028 ммоль) в DCE (0,3 мл) при 0°C обрабатывали TFA (157 мг, 1,38 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 20 ч. Смесь концентрировали и переносили в  $\text{EtOH}$ , охлаждали до 0°C, обрабатывали конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,2 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь

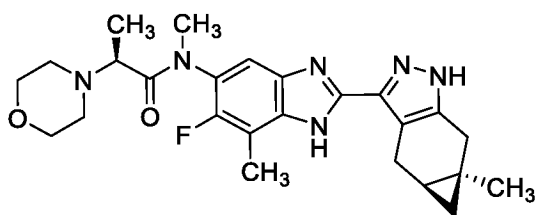
разбавляли водой и экстрагировали DCM (x4) и смесью 15% изопропанол/DCM (x3). Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge C18 19 мм x 100 мм x 5 мкм, 5-95% MeCN (0,03%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/вода, 8,5 мин, выдерживание при 95% в течение 1,5 мин, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (4,9 мг, 38%). Время удерживания 1,59; ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 465,6.

Пример 46: (S)-N-(7-фтор-6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



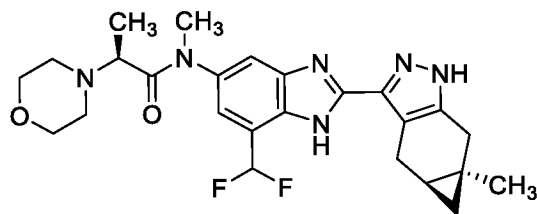
Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 1 из 138 (2,1 г, 3,52 ммоль) и очищали посредством преп. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3 50 мм x 6 мм x 3 мкм, 40% изократически (0,05% диэтиламин в EtOH/ $\text{CO}_2(\text{r})$ ) 4 мл/мин, темп. колонки 35°C) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 79%). Время удерживания 0,38 мин и 1,46 мин; ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 467,1.

Пример 47: (S)-N-(6-фтор-7-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



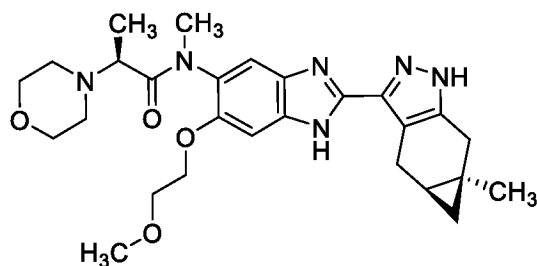
Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 41 из 5-бром-4-фтор-3-метилбензол-1,2-диамина. Очищали посредством преп. ВЭЖХ, условия: Welch Xtimate 75 мм x 40 мм x 3 мкм, от 42 до 62% MeCN в 0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$  в воде, 25 мл/мин, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (234 мг, 74%). Аналитическая SFC (Chiralpak AS-3 100 мм x 4,6 мм x 3 мкм, А:  $\text{CO}_2(\text{r})$ ; В: 0,05% диэтиламин в EtOH; градиент 5-40% В за 4 мин, выдерживание 40% В 2,5 мин, 5% В в течение 1,5 мин; 2,8 мл/мин, темп. колонки 35°C), время удерживания 2,70 мин; ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 467,2.

Пример 48: (S)-N-(7-(дифторметил)-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 144 (72 мг, 0,097 ммоль) в DCE (0,6 мл) обрабатывали TFA (0,37 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в EtOH (1 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали конц. NH<sub>4</sub>OH (0,7 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (x4), а затем смесью 15% изопропанол/DCM (x3). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (XBridge C18 19 мм x 100 мм x 5 мкм, 5-95% MeCN (0,03% NH<sub>4</sub>OH)/вода, 8,5 мин, выдерживание при 95% в течение 1,5 мин, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 57%). Время удерживания 2,16 мин; ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 485,6.

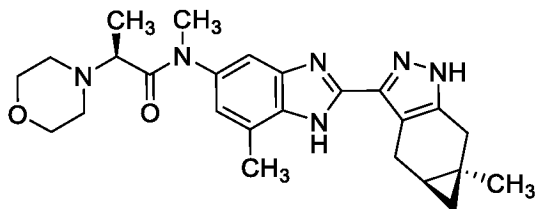
Пример 49: (S)-N-(6-(2-метоксиэтокси)-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 152 (160 мг, 0,25 ммоль) в TFA (2,5 мл) при 5°C обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (146 мг, 1,25 ммоль). Смесь перемешивали 2 ч и смесь концентрировали. Остаток разбавляли насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (3x8 мл). Органические экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (Phenomenex Gemini, NX-C18, 75x30 мм x 3 мкм, вода/CH<sub>3</sub>CN (0,05% NH<sub>4</sub>OH), 10-50% за 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 мг, 2%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.67-7.16 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (d, 3H),

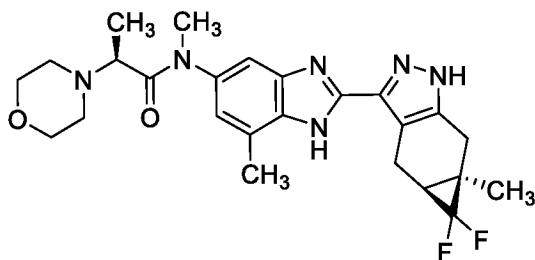
3.19-3.01 (m, 2H), 2.77 (d, 1H), 2.57-2.36 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.27-1.08 (m, 3H), 0.42 (dd, 1H), 0.25 (t, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 509,3.

Пример 50: (S)-N-метил-N-(7-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид



Раствор соединения Подготовительного примера 158 (380 мг, 0,54 ммоль) в TFA (5,4 мл) при КТ обрабатывали Et<sub>3</sub>SiH (321 мг, 2,7 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и концентрировали. Остаток подщелачивали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (УМС Triart 150 мм x 30 мм x 5 мкм, от 27 до 67% MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH/вода, 25 мл/мин, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.36 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.62 (ddd, 4H), 3.36 (d, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 3.07 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.54 (dt, 2H), 2.38 (dt, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.20-1.14 (m, 3H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.41 (dd, 1H), 0.26 (t, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 448,9.

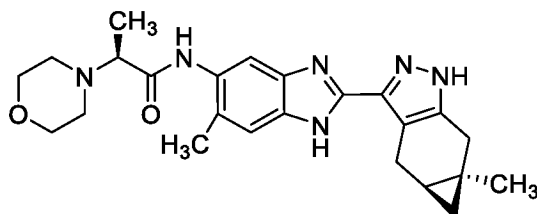
Пример 51: (S)-N-(2-((4a*S*,5a*R*)-5,5-дифтор-5а-метил-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-7-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



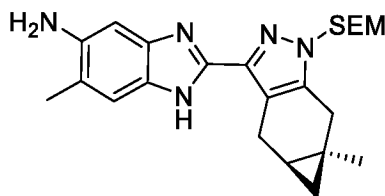
Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 41 из 5-бром-3-метилбензол-1,2-диамина и соединения Подготовительного примера 17. Условия препаративной ВЭЖХ: Phenomenex Gemini-NX 150 мм x 30 мм x 5 мкм, от 24 до 64% MeCN в 0,05% NH<sub>4</sub>OH/вода, 25 мл/мин, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 39%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.48-7.25 (m, 1H), 7.07-6.95 (m,

1H), 3.72-3.57 (m, 4H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.14 (br d, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.69-2.52 (m, 5H), 2.46-2.35 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.18 (d, 3H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 485,2.

Пример 52: (S)-N-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5а-метил-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид

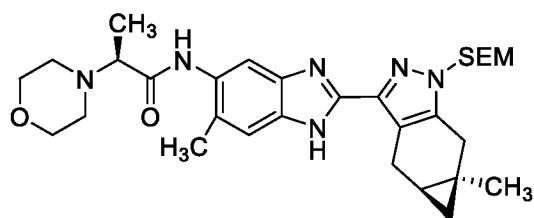


Стадия 1: 6-метил-2-((4а*S*,5а*R*)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-5-амин



Раствор соединения Подготовительного примера 66 (1,50 г, 3,22 ммоль) в этаноле (20 мл) обрабатывали водн. NaOH (10 М, 6,44 мл, 64,4 ммоль) при 15°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 30-50%) с получением указанного в заголовке соединения (984 г, 72%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 423,9.

Стадия 2: (S)-N-(6-метил-2-((4а*S*,5а*R*)-5а-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,4,4а,5,5а,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид

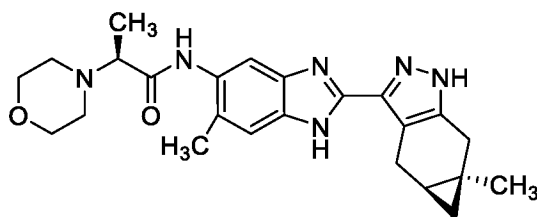


Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 6 Стадии 1 из соединения Подготовительного примера 16 (115 мг, 0,59 ммоль) и силилового эфира со стадии 1 (208 мг, 0,491 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (216 мг, 78%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.62-9.51 (m, 1H), 8.41-7.62 (m, 1H), 5.42-5.35 (m, 2H),



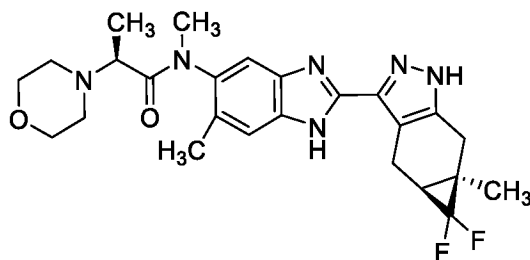
3.85-3.78 (m, 3 H), 3.59-3.55 (m, 2 H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 9H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 8 H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.42-0.38 (m, 1H), 0.01-0.08 (m, 9H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 565,1.

Стадия 3: (S)-N-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид

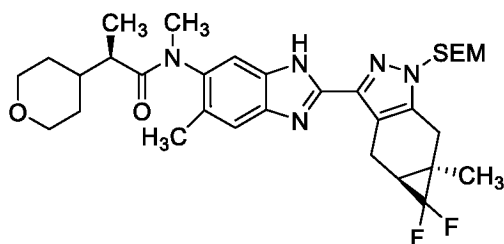


Указанное в заголовке соединение получали аналогично Примеру 6 Стадии 2 с использованием силилового эфира со стадии 2 (0,216 г, 0,382 ммоль) и очищали посредством преп. ВЭЖХ (Phenomenex Gemini NX-C18 30 мм x 74 мм x 3 мкм, 17-57% MeCN (0,05% NH<sub>4</sub>OH)/вода, 11 мин, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 3.85-3.78 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.41-1.39 (m, 3H), 1.30 (m, 3H), 1.19-1.15 (m, 1H), 0.44-0.39 (m, 1H), 0.26-0.24 (m, 1H); ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 435,1.

Пример 53: (S)-N-(2-((4a*S*,5a*R*)-5,5-дифтор-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-5-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

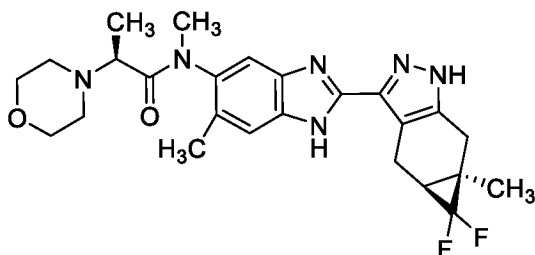


Стадия 1: (S)-N-(2-((4a*S*,5a*R*)-5,5-дифтор-5a-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-5-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид



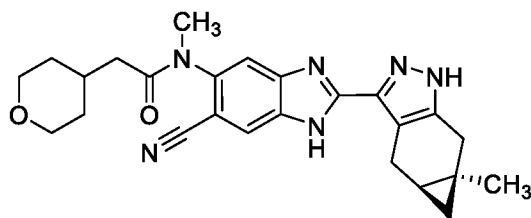
Смесь соединения Подготовительного примера 17 (260 мг, 0,75 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (65 мг, 0,34 ммоль) обрабатывали раствором соединения Подготовительного примера 32 (200 мг, 0,68 ммоль) в DMF (5 мл). Смесь обрабатывали DMSO (1 мл) и нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Смесь охлаждали до КТ и вливали в ледяную воду и экстрагировали с использованием EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали рассолом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке Стадии 1 соединения (550 мг). ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 615,3.

Стадия 2: (S)-N-(2-((4aS,5aR)-5,5-дифтор-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-5-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамид

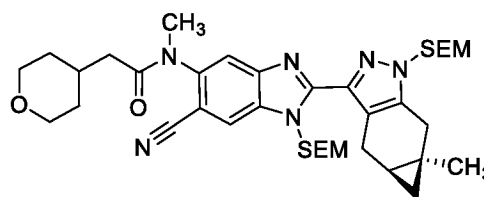
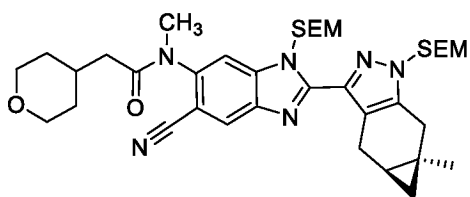


К силиловому эфиру со Стадии 1 (0,55 г, 0,72 ммоль), охлажденному до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли TFA (10 мл), а затем  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,83 мг, 7,16 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали, нейтрализовали с использованием водн. насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), затем экстрагировали с использованием EtOAc. Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18, 250x50 мм x 7 мкм, вода (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/MeCN от 30 до 50% за 10 мин, 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (0,19 г, 55%). SFC метод: Chiral Tech OD-3, 50 мм x 4,6 мм x 3 мкм, от 5 до 40% с 0,05% диэтиламина в EtOH/ $\text{CO}_2(\text{г})$ , 4,0 мл/мин, температура колонки  $35^\circ\text{C}$ , время удерживания 1,58 мин (43,1%) и 1,65 мин (56,8%), 100%ee. ЖХ/МС  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 485,3.

Пример 54: *N*-(6-циано-2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид

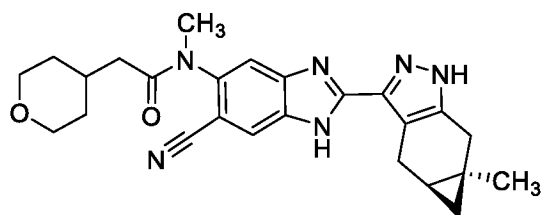


Стадия 1: *N*-(5-циано-2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-*N*-метил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид и *N*-(6-циано-2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид



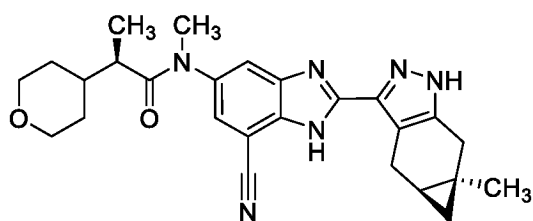
К раствору соединения Подготовительного примера 164 (100,0 мг, 0,1727 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли 2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)уксусную кислоту (25 мг, 0,17 ммоль), гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметилхлороформамина (72,7 мг, 0,259 ммоль) и *N*-метилимидазол (28,4 мг, 0,345 ммоль) при КТ, затем реакцию смесь перемешивали при 60 С в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали 3% водн. LiCl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/PE 0-100%) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (104 мг, 85%). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 705,3.

Стадия 2: *N*-(6-циано-2-((4*aS*,5*aR*)-5*a*-метил-1,4,4*a*,5,5*a*,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-*N*-метил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид



Раствор силиловых эфиров со стадии 1 (40 мг, 0,07 ммоль) в TFA (2,0 мл) охлаждали до 0°C и добавляли Et<sub>3</sub>SiH (41 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, нейтрализовали конц. NH<sub>4</sub>OH (20 мл) и экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Gemini NX, 75x30 мм x 3 мкм, вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH)/MeCN от 13 до 53% за 9 мин, 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (14,86 мг, 48%). SFC метод: Chiral Tech OD-3, 50 мм x 4,6 мм x 3 мкм, от 5 до 40% с 0,05% диэтиламина в EtOH/CO<sub>2</sub>(г), 2,8 мл/мин, температура колонки 35°C, время удерживания 5,03 мин (100%), 100%е. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.09 (s, 1H), 13.04 (s, 1H), 8.27 (s, 0.5H), 8.13 (s, 0.5H), 7.95 (s, 0.5H), 7.55 (0.5H), 3.83 (d, 5H), 3.31 (m, 1H), 3.03 (d, 2H), 2.83 (d, 2H), 2.76 (d, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.67 (d, 2H), 1.34 (qd, 2H), 1.26 (s, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.13 (s, 1H), 0.42-0.35 (m, 1H), 0.18 (s, 1H); ЖХ/МС *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 445,2.

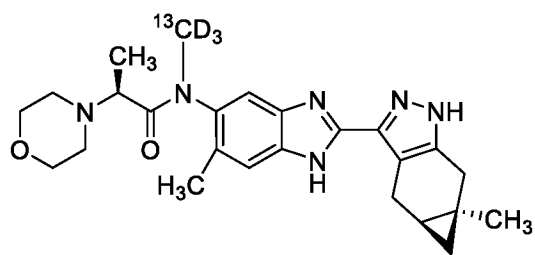
Пример 55: (R)-N-(7-циано-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид



К соединению Подготовительного примера 173 (82 мг, 0,18 ммоль), охлажденного до 0°C, добавляли смесь TFA (5 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (206 мг, 1,77 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч и растворитель удаляли. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и обрабатывали NH<sub>4</sub>OH (1 мл). Растворитель удаляли и неочищенный материал очищали посредством преп. ВЭЖХ (Boston Prime C-18 150x30 мм x 5 мкм, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN с 0,05% NH<sub>4</sub>OH, 40-65% за 10 мин, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.66 (bs, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.48

(d, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.20 (s, 4H), 3.02 (d, 2H), 2.76 (d, 1H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.48 (d, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.19-0.97 (m, 1H), 0.93 (d, 3H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.39 (dd, 1H), 0.17 (t, 1H). Хиральная SFC (Chiralpak AD-3, 50x4,6 мм, 3 мкм, CO<sub>2</sub>/iPrOH с 0,05% Et<sub>2</sub>NH, от 5 до 40% 2 мин, выдерживание 1,2 мин, 4 мл/мин, T=35°C) Rt 1,785 мин (100% ee). ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 459,1.

Пример 56: (S)-N-(метил-<sup>13</sup>C-*d*<sub>3</sub>)-N-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[*f*]индазол-3-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамид



Соединение Примера 56 получали согласно методике, описанной в Примере 1, с использованием йодметан-<sup>13</sup>CD<sub>3</sub> вместо йодметана с получением 550 мг указанного в заголовке соединения. Аналитическая ВЭЖХ, метод: Eclipse XDB-C18 150 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм; H<sub>2</sub>O/MeCN: 10-90% за 10 мин, 1,0 мл/мин, время удерживания 7,605 мин (99,6%), ЖХ/МС  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 453,2.

### Биологические анализы

#### In Vitro исследования

#### Активность IL-2-индуцируемой T-клеточной киназы (ITK), IC<sub>50</sub> (нМ)

Активность ITK определяли путем измерения эффекта тестируемого соединения в ITK-ферментном анализе.

Раствор 1,0 М буфера HEPES с pH 7,5 раствор готовили следующим образом: 238,3 г свободной кислоты HEPES (Sigma) и 800 мл воды объединяли и смесь перемешивали до завершения растворения. Значение pH довели до 7,5 посредством титрования 5 н. NaOH и объем довели до 1000 мл. Раствор фильтровали и стерилизовали.

Буфер для анализа ITK готовили следующим образом: 50 мл воды степени чистоты для ВЭЖХ обрабатывали 2 мл 1,0 М буфера HEPES, 500 мкл 2% желатина (Sigma), 1,0 мл водного раствора MgCl<sub>2</sub> (1,0 М), и 1,0 мл водного раствора MgCl<sub>2</sub> (1,0 М) и 1,0 мл водного раствора глутатиона (0,5 М) и раствор смешивали. Раствор довели до 99 мл в мерном цилиндре добавлением воды и стерилизовали через фильтр 0,2 мкм.

Добавляли 0,1 мл раствора детергента Brij-35™ Surfact-Amps™ (10% масс./об. водный раствор, ThermoFisher) и 1,0 мл АТФ (Teknova, 100 мМ) и раствор перемешивали.

1,33X раствор фермента ИТК готовили следующим образом: 49,99 мл буфера для анализа ИТК обрабатывали 4,1 мкл фермента ИТК (ИТК FL (N-Flag и C-His tagged, примерно 72 кДа) Lake Pharma, 0,25 мг/мл в буфере, содержащем 25мл трис рН 7,8, 150 мл NaCl, 10% глицерин и 2 мм ТСЕР) и смесь осторожно встряхивали. Полученный раствор хранили на льду. За 30 минут до использования раствор фермента извлекали со льда и уравнивали до КТ путем инкубации на водяной бане при КТ.

4X раствор субстрата ИТК готовили следующим образом: 50 мл буфера для анализа ИТК обрабатывали 100 мкл пептида ВТК (China Peptide Company, 2 мМ исходный раствор в DMSO). Пробирку закрывали, перемешивали, осторожно переворачивая, затем хранили на льду. За 30 минут до применения раствор субстрата удаляли со льда и уравнивали до комнатной температуры путем инкубации на водяной бане при КТ.

Во время анализа 7,5 мкл 1,33X ИТК ферментного раствора добавляли в лунки планшета, содержащие 0,1 мкл различных концентраций тестируемого соединения в DMSO. Планшет инкубировали 30 мин при КТ. Лунки планшета каждый раз обрабатывали 2,5 мкл раствора субстрата 4X ИТК и планшет герметично закрывали (TopSeal™, Perkin Elmer). Планшет вращали при 1000 об/мин в течение 30 сек, затем инкубировали в течение 60 мин при КТ. Герметизацию удаляли и каждую лунку обрабатывали 10 мкл буфера Stop/Detect (20 мМ HEPES рН 7,5, 0,01% желатина, 1 нМ LANCE PT66 (Perkin Elmer), 16,5 мкг/мл Surelight APC (Perkin Elmer), 10 мм EDTA, 250 мм NaCl). Планшет снова накрывали и вращали при 1000 об/мин в течение 30 секунд. Планшет оставляли для инкубации в течение ночи при КТ и в закрытом носителе для уменьшения дегидратации. Герметизацию удаляли и флуоресценцию считывали с помощью планшетного ридера с длиной волны возбуждения 665 нм и длиной волны испускания 615 нм. Концентрации и значения полученного эффекта для тестируемого соединения наносили на график, и концентрацию соединения, необходимую для 50% эффекта (IC<sub>50</sub>), определяли с помощью четырехпараметрического логистического уравнения доза-ответ.

Значения IC<sub>50</sub> (мкМ) для соединений по изобретению представлены в Таблице ниже.

Активность ингибирования IL-2, IC<sub>50</sub> (мкМ)

Ингибирующую активность IL-2 в супернатантах активированных CD4+ Т-клеток человека определяли путем измерения влияния тестируемого соединения на активность с использованием технологии cisbio HTRF™.

Человеческие CD4+ Т-клетки активировали с помощью CD3/CD28 в течение 3 суток и размножали в периферической крови в течение 4-6 суток (всего от 7 до 9 суток). В день 0 замороженные CD4+ Т-клетки оттаивали, обрабатывали CD3/CD28 Dynabeads и инкубировали при 37°C/5%CO<sub>2</sub>. На 3-й день шарики удаляли, клетки разбавляли до 5x10<sup>5</sup> клеток/см<sup>2</sup>, помещали в колбу G-Rex10 и инкубировали при 37°C/5%CO<sub>2</sub>. С 7-го по 9-й день клетки удаляли из колб G-Rex, подсчитывали и снова разбавляли до 1x10<sup>6</sup> клеток/мл в стандартной колбе для культуры ткани.

Размноженные CD4+ Т-клетки центрифугировали при 300×g в течение 10 минут и ресуспендировали до 0,5 млн клеток на мл (30000 клеток/лунку). 60 мкл CD4+ Т-клеток добавляли на лунку в 384-луночный планшет, содержащий 0,1 мкл различных концентраций тестируемого соединения в DMSO. Планшеты инкубировали в течение 15 мин при 37°C/5%CO<sub>2</sub>. 20 мкл разбавленного ImmunoCult™ (STEMCELL Technologies, 1:12,5 в среде для анализа Т-клеток) добавляли во все лунки планшета (конечная концентрация для анализа 1:50). Планшеты инкубировали в течение дополнительных 20-24 часов при 37°C/5%CO<sub>2</sub>. Планшеты центрифугировали при 300хg в течение 10 минут. 16 мкл супернатанта удаляли и объединяли с 4 мкл IL-2 HTRF Abs (комплект cisbio). Планшеты инкубировали в течение 3 часов при КТ и считывали на планшет-ридере EnVision при длинах волн 665 нм и 615 нм. Концентрации и значения полученного эффекта для тестируемых соединений откладывали на графике и концентрацию соединения, необходимую для 50% эффекта (IC<sub>50</sub>), определяли с использованием четырехпараметрической логистической кривой зависимости эффекта от дозы.

Значения IC<sub>50</sub> (мкМ) для соединений по изобретению представлены в Таблице ниже.

#### Активность тропомиозинрецепторной киназы А (TRKA), % ингибирования

Анализ определения активности TRKA известен в уровне техники; например, см. следующие ссылки:

- Skerratt SE, et al. J. Med. Chem. (2016), 59(22):10084-10099  
PMID: 27766865. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00850
- Bagal SK, et al. J. Med. Chem. (2018), 61(15):6779-6800  
PMID: 29944371. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00633

Активность TRKA, также известной как нейротрофический тирозинкиназный рецептор типа 1 (NTRK1), определяли путем измерения влияния тестируемого соединения на активность в отношении фермента NTRK1 с использованием формата сопряженного фермента на основе анализа ThermoFisher Z'-LYTE Assay ([www.thermofisher.com/selectscreen](http://www.thermofisher.com/selectscreen)). Тестируемые соединения подвергали скринингу при фиксированной концентрации 1 мкМ и определяли % ингибирования по сравнению с контролями при фиксированной концентрации АТФ 1 мМ. Значение полученного эффекта для тестируемого соединения сравнивали с контрольными значениями для определения % ингибирования (%).

Значения % ингибирования (%) для соединений по изобретению представлены в Таблице ниже.

**Таблица:**

**Данные исследования *In Vitro***

Пр #	ITK IC <sub>50</sub> (мкМ) <sup>1</sup>	ITK число (n)	IL-2 IC <sub>50</sub> (мкМ) <sup>2</sup>	IL-2 число (n)	Ингибирование TRKA% (%) <sup>3</sup>	TRKA число (n)
1	0,006	13	0,039	14	108	2
2	NT		NT		NT	
3	0,016	3	0,113	3	97	2
4	0,003	3	0,022	3	95	2
5	0,005	2	0,027	2	NT	
6	0,011	3	0,101	3	102	2
7	0,002	9	0,013	7	106	2
8	0,005	2	0,026	2	NT	
9	0,020	2	0,099	3	99	2
10	0,007	3	0,067	3	104	2
11	0,003	3	0,034	3	107	2
12	0,003	3	0,025	4	94	2
13	0,001	63	0,003	6	99	6
14	0,003	61	0,042	7	92	4
15	0,004	4	0,042	4	107	2
16	0,005	4	0,065	6	116	2



<b>Пр #</b>	<b>ITK IC<sub>50</sub> (мкМ)<sup>1</sup></b>	<b>ITK число (n)</b>	<b>IL-2 IC<sub>50</sub> (мкМ)<sup>2</sup></b>	<b>IL-2 число (n)</b>	<b>Ингибирование TRKA% (%)<sup>3</sup></b>	<b>TRKA число (n)</b>
17	0,005	2	0,045	3	NT	
18	0,009	3	0,091	3	100	2
19	0,009	3	0,057	3	98	4
20	0,005	3	0,053	3	98	2
21	0,009	3	0,098	3	91	2
22	0,044	3	0,340	3	93	2
23	0,124	3	0,304	3	101	2
24	0,008	3	0,106	4	105	2
25	0,013	3	0,101	3	101	2
26	0,012	4	0,212	2	99	2
27	0,017	3	0,289	2	NT	
28	0,019	3	0,305	3	NT	
29	0,012	3	0,058	4	NT	
30	0,015	3	0,082	4	NT	
31	0,013	3	0,075	4	99	2
32	0,016	3	0,083	4	99	2
33	0,011	3	0,068	4	NT	
34	0,010	2	0,103	3	98	2
35	0,006	3	0,050	3	NT	
36	0,005	3	0,096	3	97	2
37	0,009	2	0,130	3	96	2
38	0,007	3	0,085	3	96	2
39	0,008	3	0,082	3	97	2
40	0,019	3	0,103	3	96	2
41	0,034	4	0,176	4	96	2
42	0,038	3	0,200	4	98	2
43	0,016	3	0,171	3	96	2

Пр #	ITK IC <sub>50</sub> (мкМ) <sup>1</sup>	ITK число (n)	IL-2 IC <sub>50</sub> (мкМ) <sup>2</sup>	IL-2 число (n)	Ингибирование TRKA% (%) <sup>3</sup>	TRKA число (n)
44	0,028	4	0,219	3	94	4
45	0,017	4	0,365	3	97	2
46	0,006	3	0,047	4	95	4
47	0,029	3	0,161	3	98	2
48	0,017	4	0,207	3	95	2
49	0,012	2	0,100	2	98	2
50	0,016	5	0,126	3	97	2
51	0,002	4	0,019	4	97	2
52	0,121	3	0,274	3	109	2
53	0,001	3	0,010	4	96	2
54	0,272	3	4,570	2	NT	
55	0,005	4	0,041	3	89	2
56	NT		NT		NT	

Ключ:

<sup>1</sup> Значения ITK IC<sub>50</sub> представлены как среднее геометрическое от числа n

<sup>2</sup> Значения IC<sub>50</sub> IL-2 представлены как среднее геометрическое от числа n

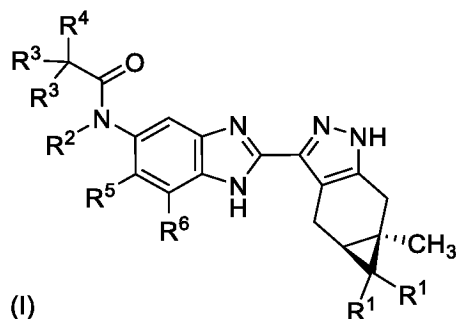
<sup>3</sup> Значения ингибирования TRKA% представлены как среднее арифметическое от числа n

NT означает не тестировано

Все ссылки, упомянутые выше, полностью включены в качестве ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I)

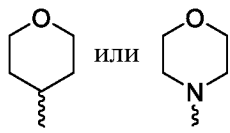


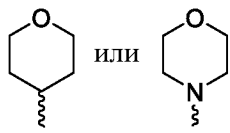
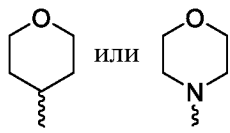
или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где:

каждый  $R^1$  независимо представляет собой H или F;

$R^2$  представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, замещенный одним, двумя или тремя F;

каждый  $R^3$  независимо представляет собой H, F, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, замещенный одним, двумя или тремя F; или оба  $R^3$ , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил;



$R^4$  выбран из  или , где каждый гетероцикл возможно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, замещенного одним, двумя или тремя F; и

$R^5$  и  $R^6$  независимо представляют собой H; галоген; OH; CN; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; гидрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный одним, двумя или тремя F; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где каждый  $R^1$  представляет собой H.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^2$  представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил.

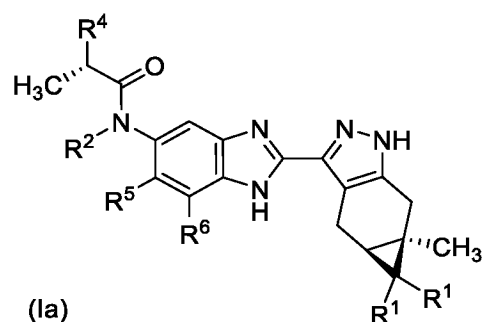
4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^2$  представляет собой метил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где каждый  $R^3$  независимо представляет собой H, F или  $(C_1-C_4)$ алкил.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где каждый  $R^3$  независимо представляет собой H, F или метил.

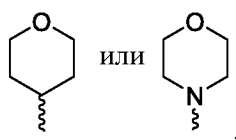
7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где один  $R^3$  представляет собой H, а другой  $R^3$  представляет собой метил.

8. Соединение по п. 7 формулы (Ia)



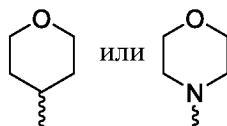
или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^4$  представляет собой

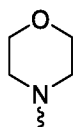


возможно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо,  $(C_1-C_4)$ алкила и гидроксидо- $(C_1-C_4)$ алкила.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^4$  представляет собой



**11.** Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^4$  представляет собой



**12.** Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^5$  и  $R^6$  независимо представляют собой H; галоген; OH; CN;  $(C_1-C_3)$ алкил; гидрокси $(C_1-C_3)$ алкил;  $(C_1-C_3)$ алкокси $(C_1-C_3)$ алкил;  $(C_1-C_3)$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя F;  $(C_1-C_3)$ алкокси или  $(C_1-C_3)$ алкокси, замещенный  $(C_1-C_3)$ алкокси.

**13.** Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^5$  представляет собой H, галоген, CN,  $(C_1-C_3)$ алкил,  $(C_1-C_3)$ алкокси или  $(C_1-C_3)$ алкокси, замещенный  $(C_1-C_3)$ алкокси.

**14.** Соединение по п. 12 или п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, где  $R^6$  представляет собой H; галоген; OH; CN;  $(C_1-C_3)$ алкил; гидрокси $(C_1-C_3)$ алкил;  $(C_1-C_3)$ алкокси $(C_1-C_3)$ алкил;  $(C_1-C_3)$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя F; или  $(C_1-C_3)$ алкокси.

**15.** Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли, выбранное из:

(S)-*N*-метил-*N*-(6-метил-2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида;

(R)-*N*-метил-*N*-(2-((4a*S*,5a*R*)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пропанамида;

(R)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамида;

(S)-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамида;

(S)-N-этил-N-(7-фтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида;

(S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамида;

(S)-N-(6,7-дифтор-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-этил-2-морфолинопропанамида;

(S)-N-(7-фтор-6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-N-метил-2-морфолинопропанамида и

(S)-N-метил-N-(7-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида.

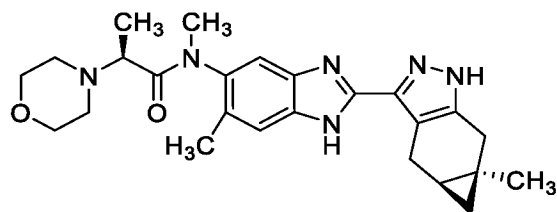
**16.** Соединение по п. 15, которое представляет собой (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

**17.** Соединение по п. 15, которое представляет собой (R)-N-метил-N-(2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамида, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или указанной соли.

18. Соединение по п. 16, которое представляет собой (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида, или его гидрат.

19. Соединение по п. 18, которое представляет собой дигидрат (S)-N-метил-N-(6-метил-2-((4aS,5aR)-5a-метил-1,4,4a,5,5a,6-гексагидроциклопропа[f]индазол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-морфолинопропанамида.

20. Соединение по п. 16, представляющее собой



21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-20 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, подходящая для местного введения.

23. Фармацевтическая композиция по п. 21 или п. 22, содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.

24. Соединение по любому из пп. 1-20 для применения в качестве лекарственного средства.

25. Соединение по любому из пп. 1-20 для применения в лечении расстройства, для которого показан ингибитор ИТК (интерлейкин-2-индуцируемой Т-клеточной киназы).

26. Соединение для применения по п. 25, где расстройство, для которого показан ингибитор ИТК, представляет собой дерматологическое расстройство.

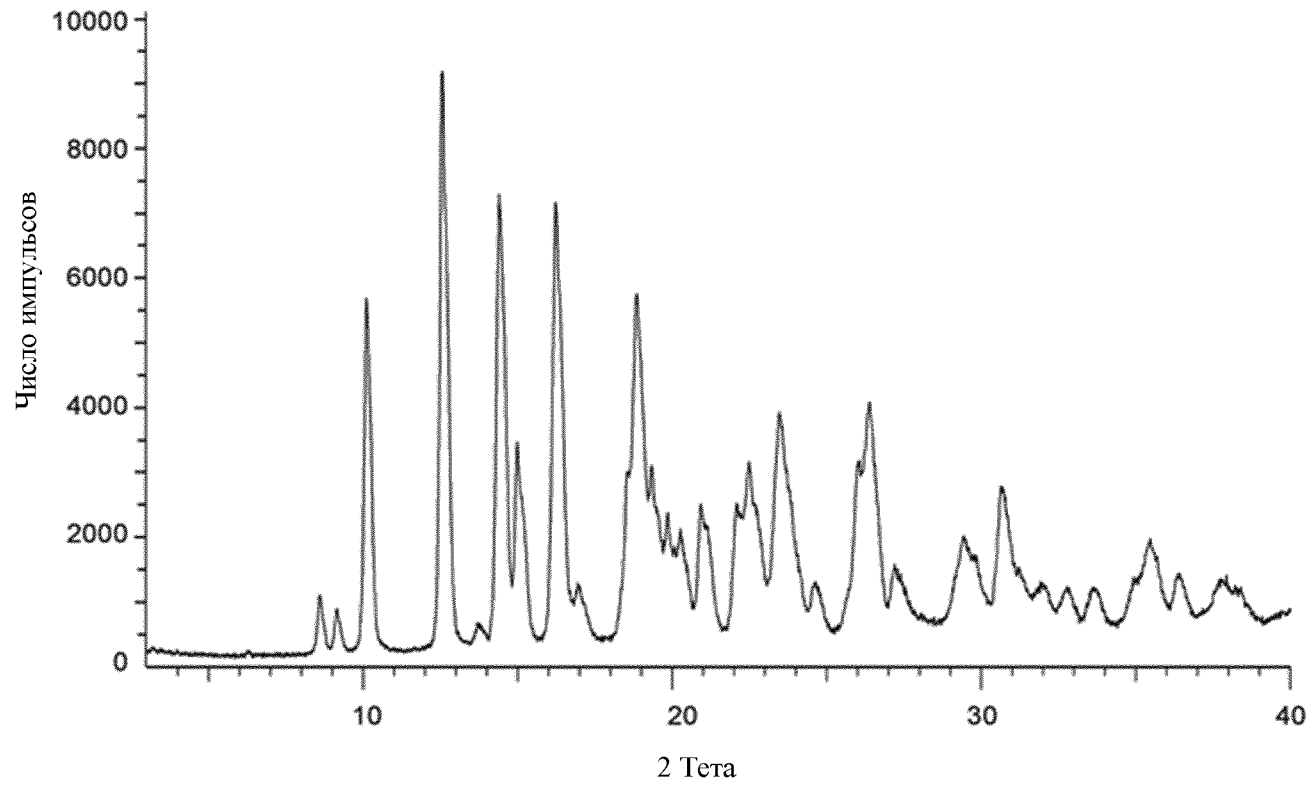
27. Соединение для применения по п. 26, где дерматологическое расстройство представляет собой дерматит.

28. Соединение для применения по п. 27, где дерматит представляет собой atopический дерматит.

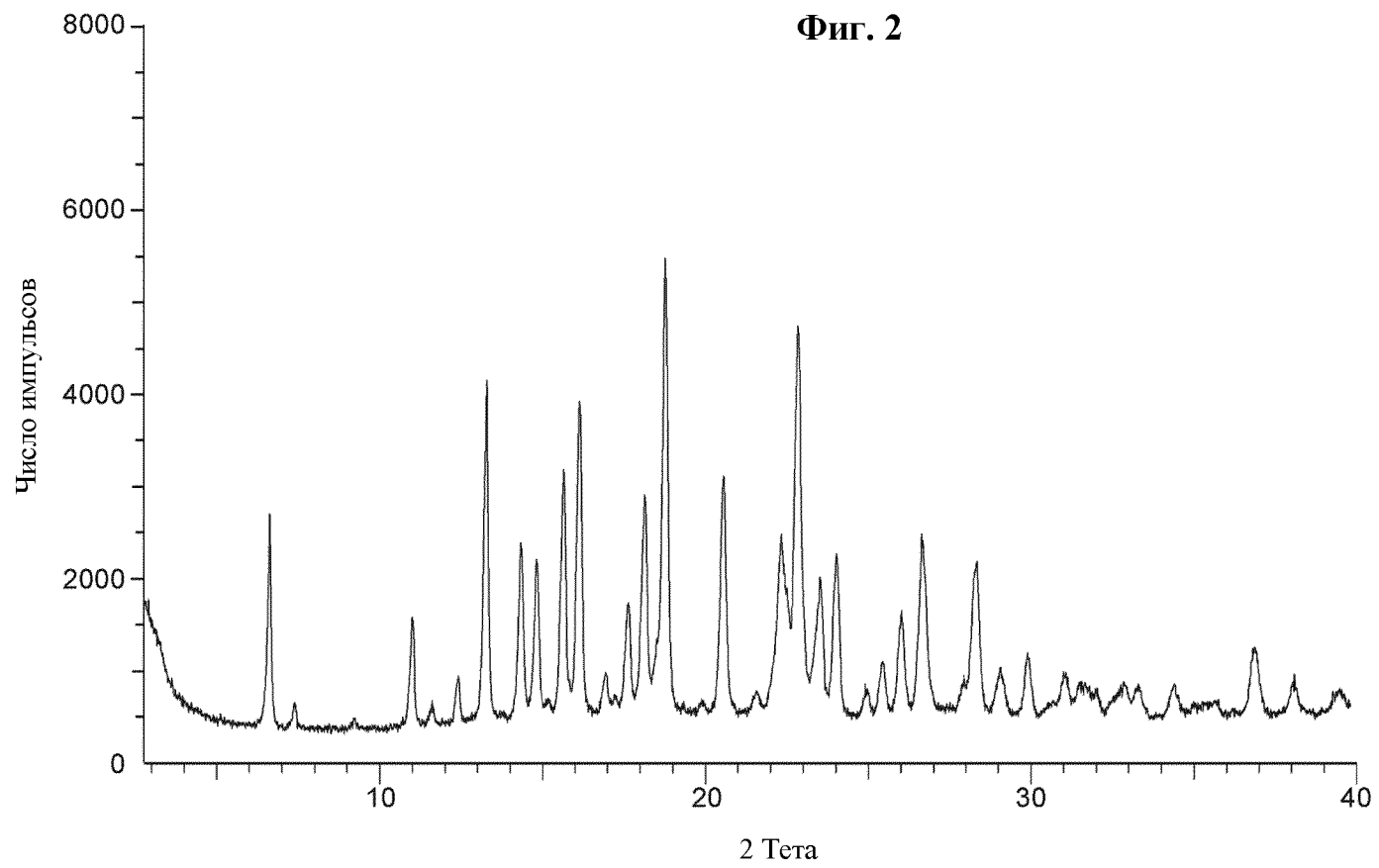
29. Применение соединения по любому из пп. 1-20 для изготовления лекарственного средства для лечения расстройства, для которого показан ингибитор ИТК.

30. Способ лечения расстройства человека или животного, для которого показан ингибитор ИТК, включающий введение указанному человеку или животному терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-20.

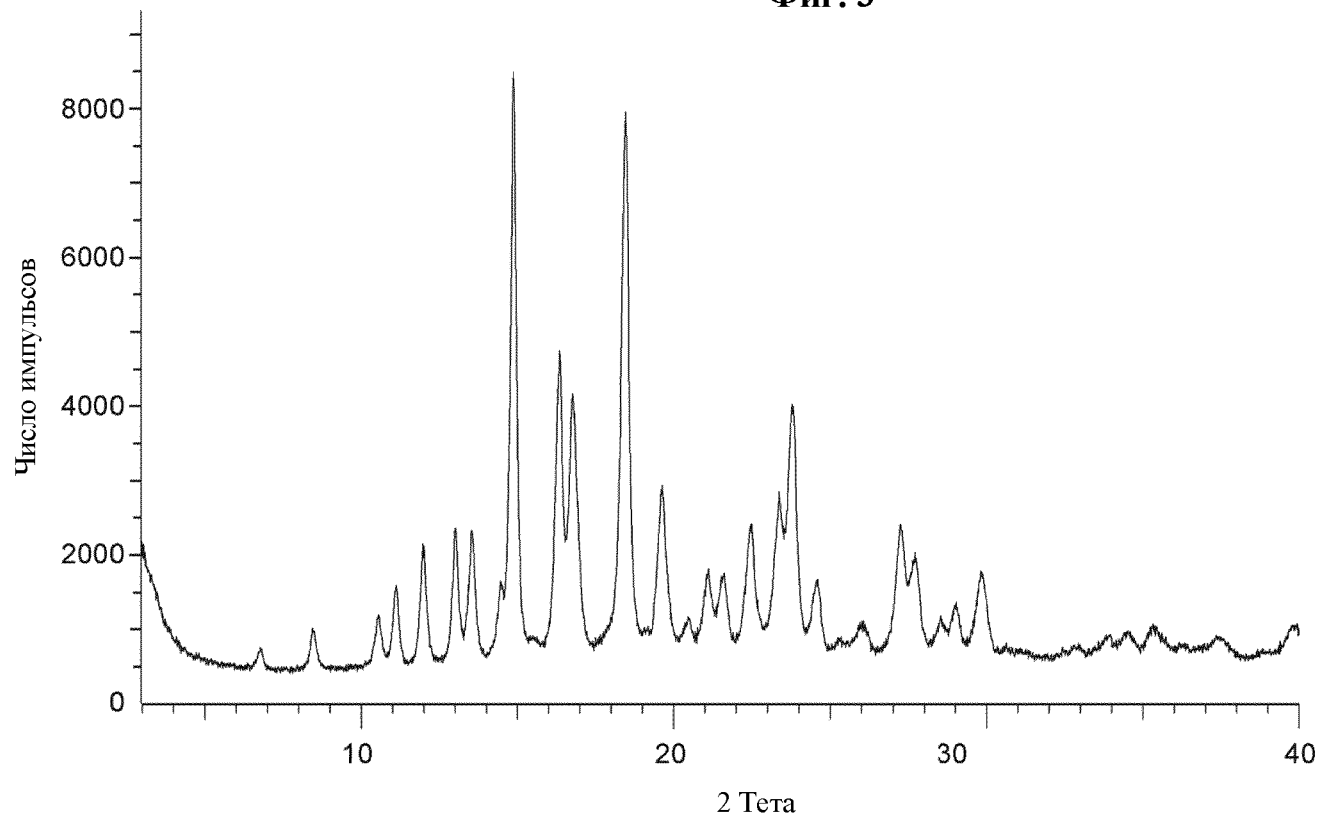
Фиг. 1



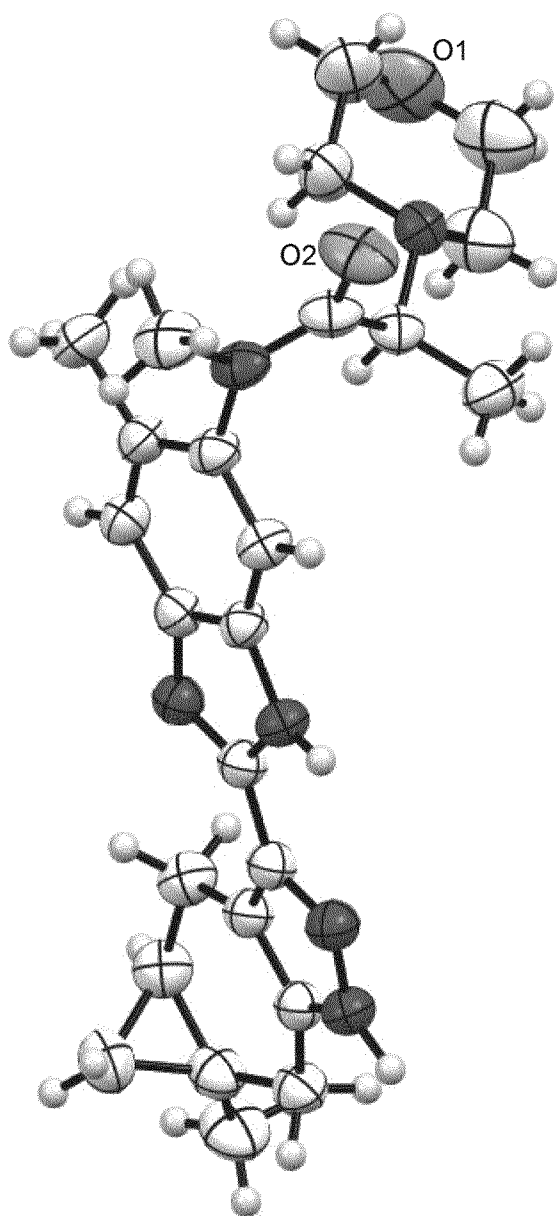




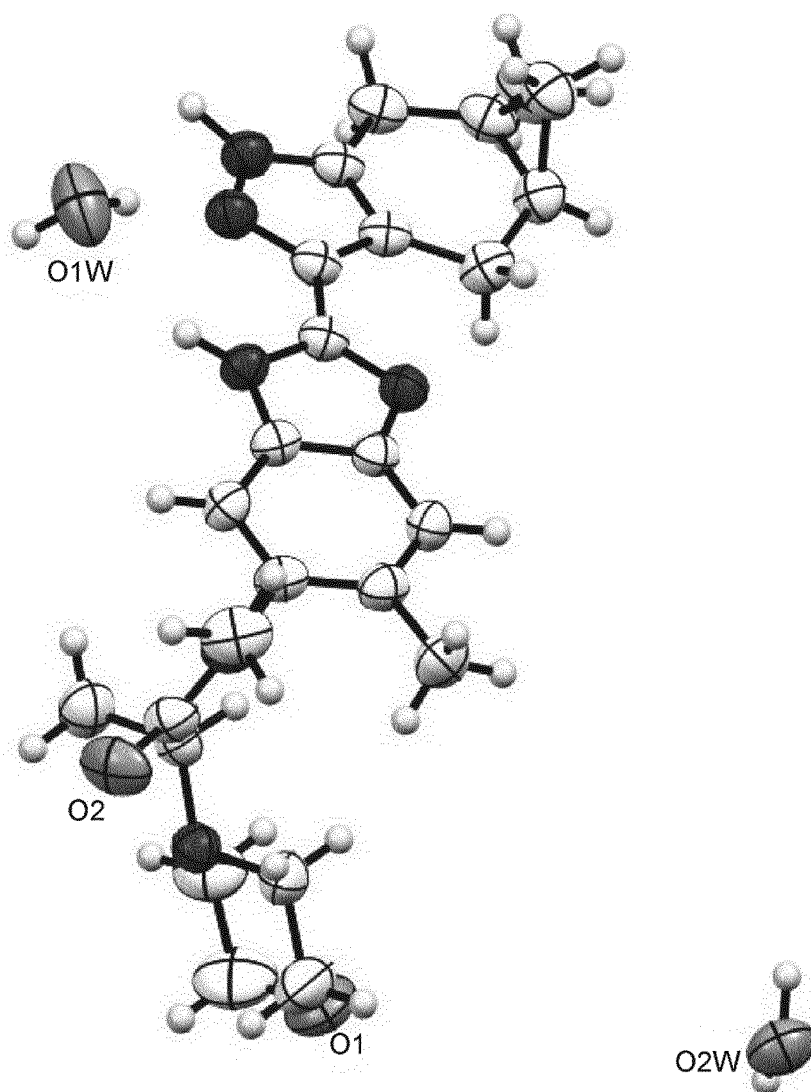
**Фиг. 3**



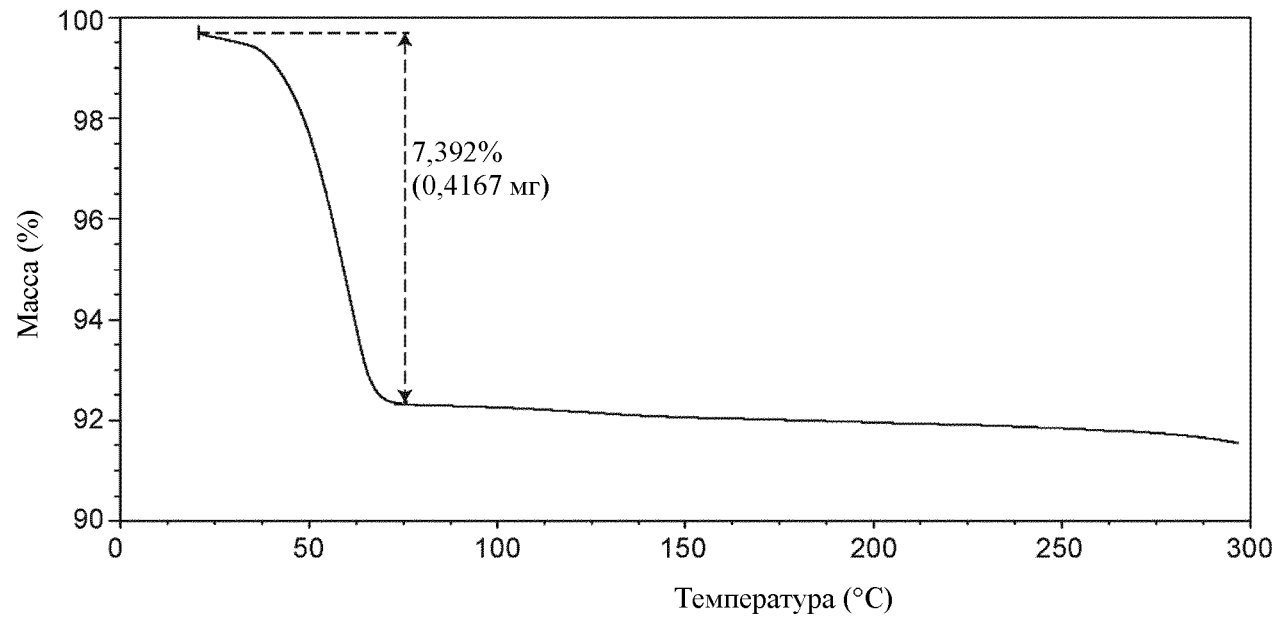
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

