

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 042105

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.01.13

(21) Номер заявки  
202092236

(22) Дата подачи заявки  
2019.04.22

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 498/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-АМИНО-ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
ЦИКЛИНЗАВИСИМЫХ КИНАЗ

(31) 62/663,096; 62/750,454; 62/826,609

(32) 2018.04.26; 2018.10.25; 2019.03.29

(33) US

(43) 2021.02.03

(86) PCT/IB2019/053314

(87) WO 2019/207463 2019.10.31

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

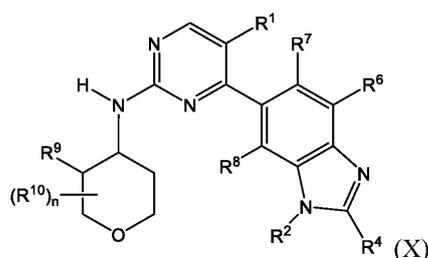
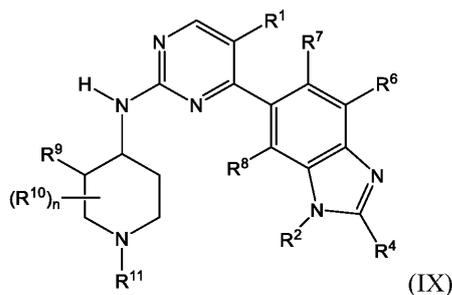
(72) Изобретатель:  
Чэнь Пин, Чо-Шульц Сучжин, Дил  
Джудит Гэйл, Галлего Гэри Майкл,  
Джалаи Мехран, Каниа Роберт

Стивен, Наир Саджив Кришнан,  
Нинкович Саша, Опп Суви Туула  
Марьюкка, Палмер Синтия Луиз (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)

(56) WO-A1-2014160017  
WO-A1-2018013867  
CN-A-105111191

(57) Данное изобретение относится к соединениям формулы (IX) или формулы (X)

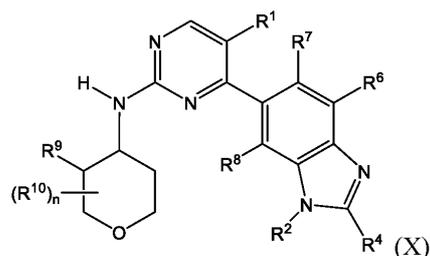
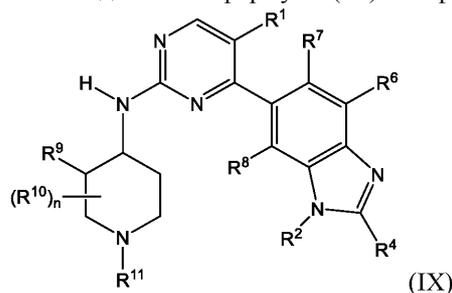


или к их фармацевтически приемлемым солям, в которых R-группы от R<sup>1</sup> до R<sup>23</sup> и n являются такими, как определено в описании изобретения, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к способам применения таких соединений и солей для лечения у субъекта рака.

042105 B1

042105 B1

Данное изобретение относится к соединениям формулы (IX) или формулы (X)



или к их фармацевтически приемлемым солям, в которых R-группы от R<sup>1</sup> до R<sup>23</sup> и n являются такими, как определено в описании изобретения, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к способам применения таких соединений и солей для лечения у субъекта рака.

#### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IX)-(X) и их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к их применениям. Соединения, соли и композиции по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения аномального клеточного роста, такого как рак, у субъекта.

#### Предшествующий уровень техники

Циклинзависимые киназы (CDK) и родственные сериновые/треониновые протеинкиназы являются важными клеточными ферментами, которые выполняют важнейшие функции в регулировании деления и пролиферации клеток. Каталитические единицы CDK активируются регуляторными субъединицами, известными как циклины. Идентифицированы по меньшей мере шестнадцать циклинов млекопитающих (Johnson DG, Walker CL. Cyclins and Cell Cycle Checkpoints. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1999) 39: 295-312). Дополнительные функции гетеродинов циклин/CDK включают регуляцию транскрипции, репарации ДНК, дифференцировки и апоптоза. (Morgan DO. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* (1997) 13:261-291).

Было продемонстрировано, что ингибиторы CDK полезны в лечении рака. Было показано, что повышенная активность или временная аномальная активация CDK приводит к развитию опухолей человека, а развитие опухоли человека обычно связано с изменениями либо самих белков CDK, либо их регуляторов (Cordon-Cardo C. Mutations of cell cycle regulators: biological and clinical implications for human neoplasia. *Am. J. Pathol.* (1995) 147:545-560; Karp JE, Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat. Med.* (1995) 1: 309-320; Hall M, Peters G. Genetic alterations of cyclins, cyclin-dependent kinases, and Cdk inhibitors in human cancer. *Adv. Cancer Res.* (1996) 68: 67-108).

CDK4 и CDK6 являются важными регуляторами прохождения клеточного цикла через контрольную точку G1-S, которые контролируются циклинами D-типа и эндогенными ингибиторами CDK INK4, такими как p16<sup>INK4a</sup> (CDKN2A). Нарушение регуляции пути циклин D-CDK4/6-INK4-ретинобластома (Rb), как сообщалось, связано с развитием резистентности к эндокринной терапии.

Мутации CDK4 и CDK6 описаны в подгруппах меланомы и других опухолей (Zuo L, et al., Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nature Genet.* (1996) 12, 97-99; Ortega S, et al. Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim. Biophys. Acta* (2002) 1602: 73-87; Smalley KSM et al. Identification of a novel subgroup of melanomas with KIT/cyclin-dependent kinase-4 overexpression. *Cancer Res* (2008) 68: 5743-52). Амплификации регуляторных субъединиц CDK и циклинов, и мутация, делеция генов или транскрипционный сайленсинг эндогенных ингибиторов CDK INK4 также описаны в качестве механизма, посредством которого этот путь может быть активирован (Smalley KSM (2008)).

Разработка ингибиторов CDK рассмотрена в литературе. Например, смотри Sánchez-Martínez et al. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2015) 25: 3420-3435 (и цитируемые там ссылки). Применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с эндокринной терапией продемонстрировало значительную эффективность в лечении гормон-рецептор (HR)-положительного,

человеческий эпидермальный фактор роста 2 (HER2)-отрицательного рака молочной железы на поздней стадии или метастатического рака молочной железы, и ингибиторы CDK4/6, включая палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб, были разрешены к применению в комбинации с эндокринной терапией в терапии первой или второй линии.

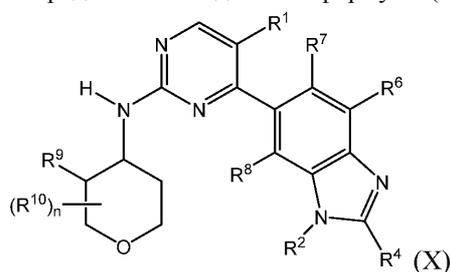
Однако лечение ингибиторами CDK4/6 может привести к побочным эффектам, таким как желудочно-кишечная и/или гематологическая токсичность, и со временем может развиваться приобретенная резистентность. Новейшие данные предполагают, что циклин D3-CDK6 может быть связан с наблюдаемой гематологической токсичностью. (Malumbres et al., Mammalian Cells Cycle without the D-type Cyclin-Dependent Kinases Cdk4 and Cdk6, (2004) Cell 118(4): 493-504; Sicinska et al. Essential Role for Cyclin D3 in Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Driven Expansion of Neutrophil Granulocytes (2006), Mol. Cell Biol 26(21): 8052-8060; Cooper et al. A unique function for cyclin D3 in early B cell development, (2006), Nat. Immunol. 5(7): 489-497). CDK4 был идентифицирован как единственный онкогенный драйвер для многих видов рака молочной железы. Соответственно, селективный ингибитор CDK4 может обеспечивать улучшенный профиль безопасности или повышенную общую эффективность из-за возможности введения более высокого уровня дозы и/или непрерывного дозирования по сравнению с двойными ингибиторами CDK4/6.

Соответственно, остается потребность в улучшенных видах терапии для лечения раковых заболеваний. Полагают, что соединения, композиции и способы по настоящему изобретению обладают одним или более преимуществами, такими как более высокая эффективность; возможность уменьшения побочных эффектов; возможность уменьшения лекарственных взаимодействий; возможность обеспечения улучшенного режима дозирования; или возможность преодоления механизмов резистентности и подобное.

#### Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предложены, помимо прочего, соединения формулы (IX)-(X) и их фармацевтически приемлемые соли. Такие соединения могут ингибировать активность CDK, включая CDK4 и/или CDK6, тем самым осуществляя биологические функции. В некоторых воплощениях изобретения предложены соединения, селективные в отношении CDK4. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения или соли по изобретению.

В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (X)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой H, F, Cl, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>фторалкил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>фторалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из O и N, где каждый указанный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>фторалкил возможно замещен R<sup>20</sup>, и каждый указанный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл возможно замещен R<sup>21</sup>;

R<sup>4</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил, где каждый указанный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил возможно замещен R<sup>20</sup>;

R<sup>6</sup> представляет собой H, F, Cl, CN или CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляют собой H, F или Cl;

R<sup>9</sup> представляет собой H, OH, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

каждый R<sup>20</sup> независимо представляет собой OH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси или NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>;

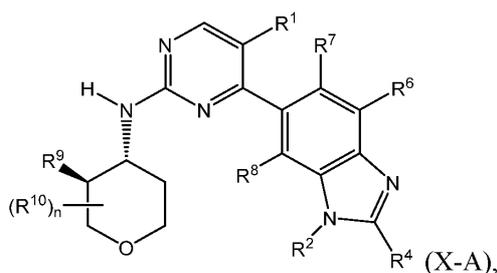
каждый R<sup>21</sup> независимо представляет собой F, OH, CN, NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

каждый R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил; или

R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидинильного кольца, которое возможно замещено F или OH; и

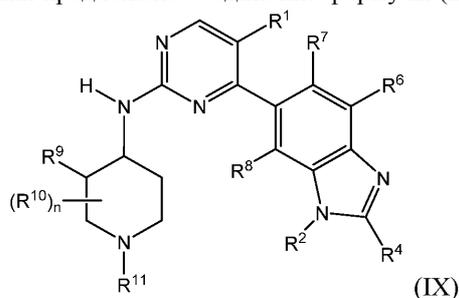
n равен 0.

В одном из воплощений вышеуказанное соединение представляет собой соединение, имеющее формулу (X-A),



или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (IX)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой H, F, Cl, CN,  $C_1$ - $C_2$ алкил или  $C_1$ - $C_2$ фторалкил;

$R^2$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_5$ алкил,  $C_1$ - $C_5$ фторалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из O и N, где каждый указанный  $C_1$ - $C_5$ алкил и  $C_1$ - $C_5$ фторалкил возможно замещен  $R^{20}$ , и каждый указанный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл возможно замещен  $R^{21}$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ фторалкил, где каждый указанный  $C_1$ - $C_4$ алкил и  $C_1$ - $C_4$ фторалкил возможно замещен  $R^{20}$ ;

$R^6$  представляет собой H, F, Cl, CN или  $CH_3$ ;

$R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой H, F, Cl, CN или  $C_1$ - $C_2$ алкил;

$R^9$  представляет собой H, OH,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  или  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{11}$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $SO_2R^{14}$ ,  $COR^{17}$ ,  $COOR^{17}$  или  $CONR^{18}R^{19}$ ;

$R^{14}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ фторалкил;

$R^{17}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ фторалкил, где каждый указанный  $C_1$ - $C_4$ алкил и  $C_1$ - $C_4$ фторалкил возможно замещен  $R^{20}$ ;

каждый  $R^{18}$  и  $R^{19}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

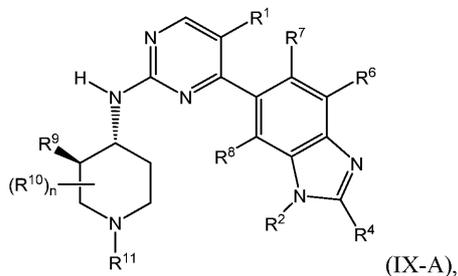
каждый  $R^{20}$  независимо представляет собой OH,  $C_1$ - $C_2$ алкокси или  $NR^{22}R^{23}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо представляет собой F, OH, CN,  $NR^{22}R^{23}$  или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

каждый  $R^{22}$  и  $R^{23}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_5$ алкил; или

$R^{22}$  и  $R^{23}$  могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидинильного кольца, которое возможно замещено F или OH; и n равен 0.

В одном из воплощений вышеуказанное соединение представляет собой соединение, имеющее формулу (IX-A),



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из воплощений у соединения согласно любой формуле, описанной здесь, или его фармацевтически приемлемой соли  $R^1$  представляет собой Cl.

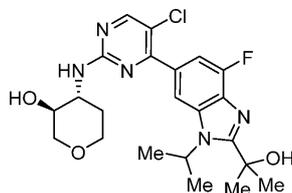
В одном из воплощений у соединения согласно любой формуле, описанной здесь, или его фармацевтически приемлемой соли  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_5$ алкил, который возможно замещен  $R^{20}$ .

В одном из воплощений у соединения согласно любой формуле, описанной здесь, или его фармацевтически приемлемой соли  $R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, который возможно замещен  $R^{20}$ .

В одном из воплощений у соединения согласно любой формуле, описанной здесь, или его фармацевтически приемлемой соли  $R^{20}$  представляет собой OH.

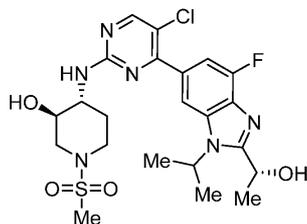
В одном из воплощений у соединения согласно любой формуле, описанной здесь, или его фармацевтически приемлемой соли R<sup>6</sup> представляет собой F, R<sup>7</sup> представляет собой H, и R<sup>8</sup> представляет собой H.

В еще одном аспекте изобретения предложен 1,5-ангидро-3-((5-хлор-4-{4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол, имеющий структуру,



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложен (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол, имеющий структуру,



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению согласно любой формуле, описанной здесь, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Каждый из аспектов и воплощений соединений по настоящему изобретению, описанных ниже, может быть объединен с одним или более другими воплощениями соединений по настоящему изобретению, описанными здесь, не противоречащим воплощению(воплощениям), с которым он скомбинирован.

Кроме того, каждое из приведенных ниже воплощений, описывающих данное изобретение, предусматривает в своем объеме фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Соответственно выражение "или его фармацевтически приемлемая соль" подразумевается в описании всех соединений, описанных здесь, если непосредственно не указано иное.

#### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение можно легче понять с учетом нижеследующего подробного описания предпочтительных воплощений изобретения и примеров, включенных в описание. Следует понимать, что терминология, используемая здесь, предоставлена только с целью описания конкретных воплощений и не предназначена для их ограничения. Кроме того, следует понимать, что, если здесь не оговорено особо, терминологии, используемой здесь, следует придавать ее традиционное значение, известное в данной области техники.

Использованная здесь форма единственного числа включают множественные ссылки, если не указано иное. Например, заместитель включает один или более заместителей. Термин "примерно" означает значение, попадающее в пределы общепринятой стандартной ошибки среднего, при рассмотрении специалистом в данной области техники.

Изобретение, описанное здесь, может быть подходящим образом осуществлено на практике в отсутствие любого(ых) элемента(ов), конкретно не раскрытого(ых) здесь. Таким образом, например, в каждом случае в данном описании изобретения любой из терминов "содержащий", "состоящий по существу из" и "состоящий из" может быть заменен любым из двух других терминов.

"Алкил" относится к насыщенному одновалентному алифатическому углеводородному радикалу, включающему группы с прямой и разветвленной цепью, имеющие конкретное количество атомов углерода. Алкильные заместители обычно содержат от 1 до 12 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил"), часто от 1 до 8 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил") или чаще от 1 до 6 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил"), от 1 до 5 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил"), от 1 до 4 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил") или от 1 до 2 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил"). Примеры алкильных групп включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, трет-бутил, n-пентил, изопентил, неопентил, n-гексил, n-гептил, n-октил и подобные.

Алкильные группы, описанные здесь как возможно замещенные, могут быть замещены одной или более замещающими группами, как далее определено в формуле изобретения, причем замещающие

группы выбраны независимо, если не указано иное. Общее число замещающих групп может быть равно общему числу атомов водорода на алкильной группировке, в тех случаях, когда такое замещение является химически оправданным. Возможно замещенные алкильные группы обычно содержат от 1 до 6 возможных заместителей, иногда от 1 до 5 возможных заместителей, от 1 до 4 возможных заместителей или предпочтительно от 1 до 3 возможных заместителей.

Возможные заместители, подходящие для алкила, включают  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл,  $C_6$ - $C_{12}$ арил и 5-12-членный гетероарил, галоген, =O (оксо), =S (тионо), =N-CN, =N-OR<sup>x</sup>, =NR<sup>x</sup>, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> и -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>; где каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_1$ - $C_8$ ацил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл,  $C_6$ - $C_{12}$ арил или 5-12-членный гетероарил, или R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> могут быть взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероцикла или 5-12-членного гетероарила, каждый из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S(O)<sub>q</sub>, где q равен 0-2; каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'<sub>2</sub>, -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)OR', -NR'SO<sub>2</sub>R', -NR'SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -OR', -OC(O)R' и -OC(O)NR'<sub>2</sub>, где каждый R' независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_1$ - $C_8$ ацил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл,  $C_6$ - $C_{12}$ арил или 5- $C_{12}$ гетероарил; и где каждый указанный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл,  $C_6$ - $C_{12}$ арил и 5-12-членный гетероарил возможно замещен, как определено здесь далее, без ограничения ими.

Обычные группы заместителей на алкиле включают галоген, -OH,  $C_1$ - $C_4$ алкокси, -O- $C_6$ - $C_{12}$ арил, -CN, =O, -COOR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_6$ - $C_{12}$ арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл; где каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$ алкил, или R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> могут быть взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероциклического или 5-12-членного гетероарильного кольца, каждое из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S(O)<sub>q</sub>, где q равен 0-2; где каждый указанный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_6$ - $C_{12}$ арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, =O,  $C_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ гидроксиалкила,  $C_1$ - $C_4$ алкокси- $C_1$ - $C_6$ алкила, -CN, -NH<sub>2</sub>, групп -NH( $C_1$ - $C_4$ алкил) и -N( $C_1$ - $C_4$ алкил)<sub>2</sub>.

В некоторых случаях, замещенные алкильные группы называют конкретно исходя из замещающей группы. Например, "галогеналкил" относится к алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода, которая замещена одним или более галогеновыми заместителями, вплоть до доступного числового значения валентности. Обычно галогеналкильные группы содержат 1-6 атомов углерода, 1-5 атомов углерода, 1-4 атома углерода или 1-2 атома углерода и 1, 2, 3, 4 или 5 атомов галогена (т.е. " $C_1$ - $C_5$ галогеналкил", " $C_1$ - $C_4$ галогеналкил" или " $C_1$ - $C_2$ галогеналкил").

Более конкретно, фторированные алкильные группы конкретно могут быть названы как "фторалкильные" группы (например,  $C_1$ - $C_5$ ,  $C_1$ - $C_4$  или  $C_1$ - $C_2$ фторалкильные группы), которые обычно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 атомами фтора. Таким образом,  $C_1$ - $C_4$ фторалкил включает трифторметил (-CF<sub>3</sub>), дифторметил (-CF<sub>2</sub>H), фторметил (-CFH<sub>2</sub>), дифторэтил (-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H) и подобные. Такие группы могут быть дополнительно замещены группами, подходящими для алкильных групп, как далее описано здесь.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения, алкильные и фторалкильные группы возможно замещены одним или более возможными заместителями, и предпочтительно 1-3 возможными заместителями, которые независимо представляют собой OH,  $C_1$ - $C_2$ алкокси,  $C_1$ - $C_2$ фторалкокси, CN или NR'<sub>2</sub>, где каждый R' независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_2$ алкил или  $C_1$ - $C_2$ фторалкил.

Аналогично, "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода, которые замещены одним или более заместителем алкокси. Алкоксиалкильные группы обычно содержат 1-4 атома углерода в алкильной части и замещены 1, 2 или 3 заместителями  $C_1$ - $C_4$ алкилокси. Такие группы иногда описаны здесь как  $C_1$ - $C_4$ алкилокси- $C_1$ - $C_4$ алкил.

"Аминоалкил" относится к алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода, которая замещена одной или более замещенными или незамещенными аминогруппами, такие группы далее определены здесь. Аминоалкильные группы обычно содержат 1-6 атомов углерода в алкильной части и замещены 1, 2 или 3 заместителями амина. Таким образом,  $C_1$ - $C_6$ аминоалкил включает, например, аминотетил (-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), N,N-диметиламиноэтил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-(N-циклопропиламино)-пропил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-<sup>c</sup>Pr) и N-пирролидинилэтил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-пирролидинил).

"Гидроксиалкил" относится к алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода, которая замещена одним или более заместителями гидрокси и обычно содержит 1-6 атомов углерода, предпочтительно 1-4 атома углерода, и 1, 2 или 3 гидрокси (т.е. " $C_1$ - $C_6$ гидроксиалкил"). Таким образом,  $C_1$ - $C_6$ гидроксиалкил включает гидроксиметил (-CH<sub>2</sub>OH) и 2-гидроксиэтил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

"Алкенил" относится к алкильной группе, как определено здесь, состоящей из по меньшей мере двух атомов углерода и по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связи. Обычно алкениль-

ные группы имеют от 2 до 20 атомов углерода ("C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>алкенил"), предпочтительно от 2 до 12 атомов углерода ("C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил"), более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода ("C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил"), или от 2 до 6 атомов углерода ("C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил"), или от 2 до 4 атомов углерода ("C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил"). Типичные примеры включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3- бутенил и подобное, без ограничения ими. Алкенильные группы не замещены или замещены теми же группами, которые описаны здесь как подходящие для алкила.

"Алкинил" относится к алкильной группе, как определено здесь, состоящей из по меньшей мере двух атомов углерода и по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связи. Алкинильные группы имеют от 2 до 20 атомов углерода ("C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>алкинил"), предпочтительно от 2 до 12 атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил"), более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода ("C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил"), или от 2 до 6 атомов углерода ("C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил"), или от 2 до 4 атомов углерода ("C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкинил"). Типичные примеры включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил и подобное, без ограничения ими. Алкинильные группы незамещены или замещены теми же группами, которые описаны здесь как подходящие для алкила.

При использовании здесь, термин "алкилен" относится к двухвалентной гидрокарбильной группе, имеющей указанное число атомов углерода, которая может связывать вместе две другие группы. Иногда она относится к группе -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, где t равен 1-8, и предпочтительно t равен 1-6, t равен 1-4 или t равен 1-2. Такие группы могут упоминаться как C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилен и так далее. Если указано, алкилен также может быть замещен другими группами и может включать одну или более степеней ненасыщенности (т.е. алкениленовую или алкиниленовую группировку) или кольца. Свободные валентности алкилена не обязательно должны находиться на противоположных концах цепи. Таким образом, разветвленные алкиленовые группы, такие как -CH(Me)-, -CH<sub>2</sub>CH(Me)- и -C(Me)<sub>2</sub>-, также включены в объем термина "алкилены", как и циклические группы, такие как циклопропан-1,1-дил, и ненасыщенные группы, такие как этилен (-CH=CH-) или пропилен (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-). Когда алкиленовая группа описана как возможно замещенная, заместители включают заместители, обычно присутствующие в алкильных группах, как описано здесь.

"Гетероалкилен" относится к алкиленовой группе, как описано выше, где один или более чем один несмежный атом углерода алкиленовой цепи заменен на -N(R)-, -O- или -S(O)<sub>x</sub>-, где R представляет собой H или замещающую группу, подходящую для вторичной аминогруппировки, и x равен 0-2. Например, группа -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-представляет собой 'C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>'-гетероалкиленовую группу, где один из атомов углерода соответствующего алкилена заменен на O.

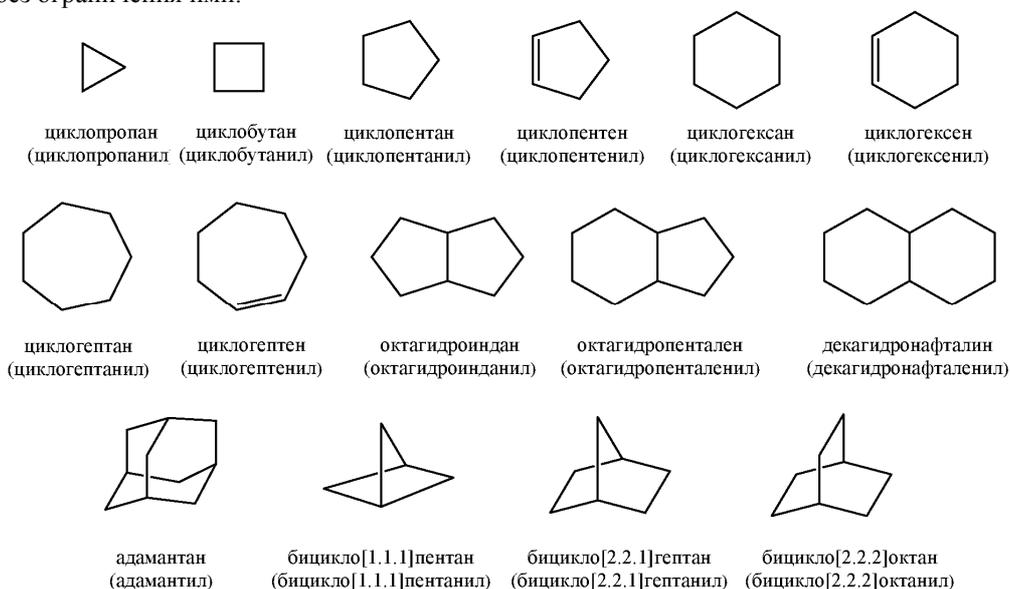
"Алкокси" относится к одновалентной -O-алкильной группе, где алкильная часть имеет указанное число атомов углерода. Алкоксигруппы обычно содержат от 1 до 8 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси"), или от 1 до 6 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси"), или от 1 до 4 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси"). Например, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси включает метокси, этокси, изопропокси, трет-бутилокси (т.е. -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) и подобное. Алкоксигруппы незамещены или замещены в алкильной части теми же группами, которые описаны здесь как подходящие для алкила. В частности, алкоксигруппы могут быть возможно замещены одним или более атомами галогена, и, в частности, одним или более атомами фтора, вплоть до общего числа атомов водорода, присутствующих в алкильной части. Такие группы называются группами "галогеналкокси" (или, когда они фторированы, более конкретно, "фторалкокси"), имеющими указанное число атомов углерода и замещенными одним или более галогеновыми заместителями. Обычно такие группы содержат 1-6 атомов углерода, предпочтительно 1-4 атома углерода, а иногда 1-2 атома углерода, и 1, 2 или 3 атома галогена (т.е. "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси", "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкокси" или "C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>галогеналкокси"). Более конкретно, фторированные алкоксигруппы могут быть конкретно упоминаться как группы "фторалкокси", например C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>фторалкоксигруппы, которые обычно замещены 1, 2 или 3 атомами фтора. Таким образом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкокси включает трифторметилокси (-OCF<sub>3</sub>), дифторметилокси (-OCF<sub>2</sub>H), фторметилокси (-OCFH<sub>2</sub>), дифторэтилокси (-OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H) и тому подобное.

Аналогично, "тиоалкокси" относится к одновалентной -S-алкильной группе, где алкильная часть имеет конкретное число атомов углерода, и которая возможно замещена в алкильной части теми же группами, которые описаны здесь как подходящие для алкила. Например, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>тиоалкокси включает -SCH<sub>3</sub> и -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

"Циклоалкил" относится к неароматической насыщенной карбоциклической кольцевой системе, содержащей указанное число атомов углерода, которая может быть моноциклической, спироциклической, мостиковой или конденсированной бициклической или полициклической кольцевой системой, которая соединена с основной молекулой через атом углерода циклоалкильного кольца. Обычно циклоалкильные группы по изобретению содержат от 3 до 12 атомов углерода ("C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил"), предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода ("C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил"). Частично ненасыщенные карбоциклические кольца могут быть названы "циклоалкенильные" кольца. Типичные примеры циклоалкильных и циклоалкенильных колец включают, например, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогексен, циклогексадиен, циклогептан, циклогептатриен, адамантан и подобное. Циклоалкильные группы незамещены или замещены теми же группами, которые описаны здесь как подходящие для алкила, за

исключением того, что циклоалкильные кольца также могут быть замещены алкильными группами, имеющими указанное число атомов углерода, которые могут быть дополнительно возможно замещены, как описано здесь.

Иллюстративные примеры циклоалкильных и циклоалкенильных колец включают следующие кольца, без ограничения ими:



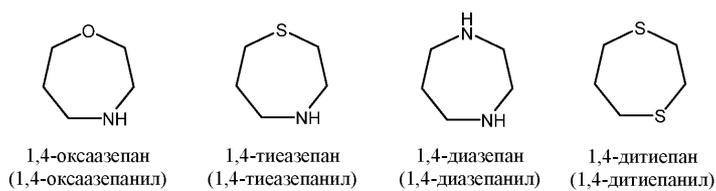
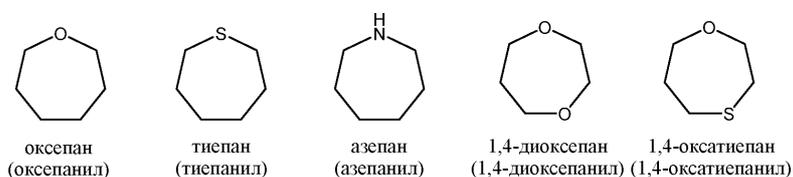
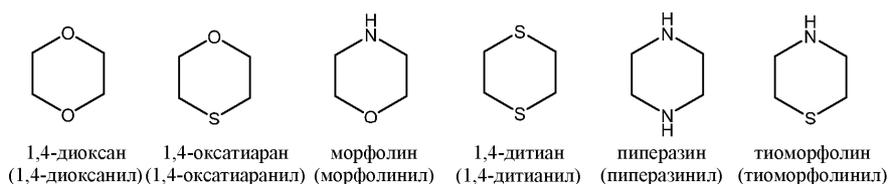
"Циклоалкилалкил" используют для описания циклоалкильного кольца, обычно  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила, которое связано с основной молекулой через алкиленовый линкер, обычно  $C_1$ - $C_4$ алкилен. Циклоалкилалкильные группы иногда описывают общим числом атомов углерода в карбоциклическом кольце и линкере, и они обычно содержат от 4 до 12 атомов углерода (" $C_4$ - $C_{12}$ циклоалкилалкил"). Так, циклопропилметильная группа представляет собой  $C_4$ циклоалкилалкильную группу, и циклогексилэтил представляет собой  $C_8$ циклоалкилалкил. Циклоалкилалкильные группы незамещены или замещены на циклоалкильных и/или алкиленовых фрагментах теми же группами, которые описаны здесь как подходящие для алкильных групп.

Термины "гетероцикл" или "гетероциклический" могут быть использованы взаимозаменяемо для обозначения неароматической насыщенной кольцевой системы, содержащей указанное число кольцевых атомов, включающей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца, где кольцевые атомы S возможно замещены одной или двумя оксогруппами (т.е.  $S(O)_x$ , где x равен 0, 1 или 2) и где гетероциклическое кольцо соединено с основной молекулой через кольцевой атом, который может представлять собой C или N. Если конкретно указано, такие гетероциклические кольца могут быть частично ненасыщенными. Гетероциклические кольца включают кольца, которые являются спироциклическими, мостиковыми или конденсированными с одним или более другими гетероциклическими или карбоциклическими кольцами, где такие спироциклические, мостиковые или конденсированные кольца сами могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими в той степени, в которой ненасыщенность или ароматичность имеют химический смысл, при условии, что точкой присоединения к основной молекуле является атом гетероциклической части кольцевой системы. Предпочтительно, гетероциклические кольца содержат от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, и  $S(O)_q$ , в качестве членов кольца, и более предпочтительно от 1 до 2 гетероатомов кольца, при условии, что такие гетероциклические кольца не содержат двух смежных атомов кислорода.

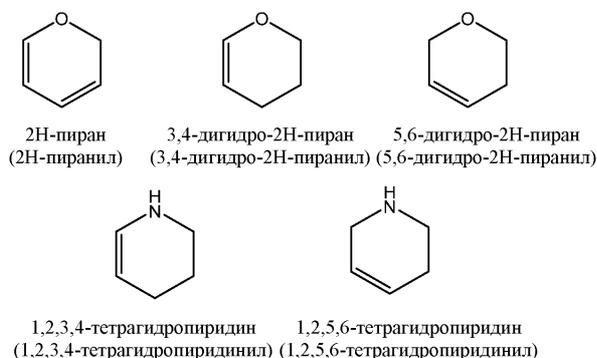
Гетероциклические группы незамещены или замещены подходящими замещающими группами, например такими же группами, которые описаны здесь как подходящие для алкила, за исключением того, что гетероциклические кольца также могут быть замещены алкильными группами, имеющими указанное число атомов углерода, которые могут быть дополнительно возможно замещены, как описано здесь. Такие заместители могут присутствовать в гетероциклическом кольце, присоединенном к основной молекуле, или на спироциклическом, мостиковом или конденсированном кольце, присоединенном к ней. Кроме того, кольцевые атомы N возможно замещены группами, подходящими для амина, например алкилом, ацилом, карбамоилом, сульфонилом и подобными.

Гетероциклы обычно включают 3-12-членные гетероциклические группы, 3-10-членные гетероциклические группы, 3-8-членные гетероциклические группы и, более предпочтительно, 3-6-членные гетероциклические группы, в соответствии с определением в данном описании изобретения.

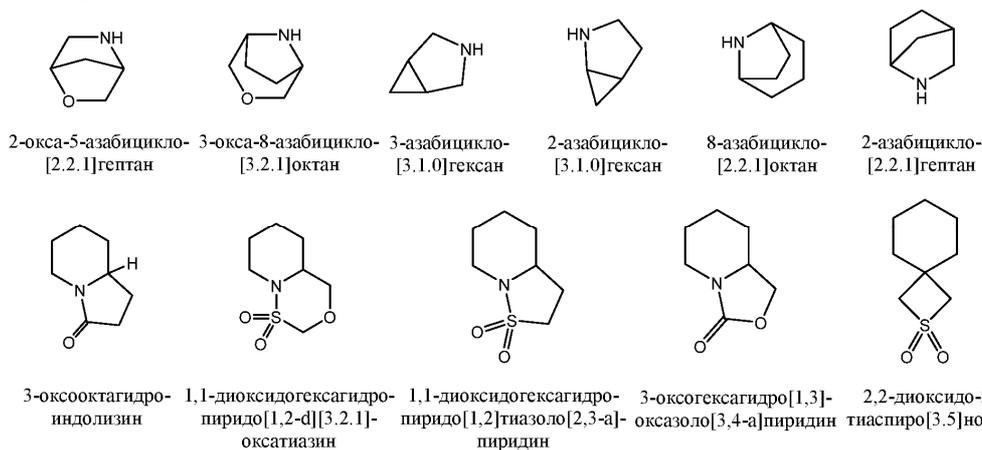
Иллюстративные примеры насыщенных гетероциклов включают следующие, без ограничения ими:



Иллюстративные примеры частично ненасыщенных гетероциклов включают следующие, без ограничения ими:



Иллюстративные примеры мостиковых, конденсированных и спирогетероциклов включают следующие, без ограничения ими:



В некоторых воплощениях гетероциклические группы содержат 3-12 членов кольца, включая как углеродные, так и неуглеродные гетероатомы, и часто 3-8 или 3-6 членов кольца. В некоторых предпочтительных воплощениях замещающие группы, содержащие 3-12-членные гетероциклы, выбраны из азетидинильного, пирролидинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, азепанильного, диазепанильного, оксетанильного, тетрагидрофуранильного, тетрагидропиранильного, тетрагидротиопиранильного, морфолинильного и тиоморфолинильного колец, каждое из которых возможно замещено, как описано для конкретной замещающей группы, при условии, что такое замещение имеет химический смысл.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения, циклоалкильные и гетероциклические группы возможно замещены одним или более возможными заместителями, и предпочтительно 1-3 возможными заместителями, которые независимо представляют собой F, OH, CN, NR'<sub>2</sub> (где каждый R' независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>фторалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкокси, где каждый указанный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкокси возможно дополнительно замещен OH, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Понятно, что не более двух атомов N, O или S обычно соединены последовательно, за исключением случаев, когда оксогруппа присоединена к N или S с образованием нитро- или сульфонильной группы, или в случае некоторых гетероароматических колец, таких как триазин, триазол, тетразол, оксадиазол, тиadiaзол и подобных.

Термин "гетероциклилалкил" может быть использован для описания гетероциклической группы указанного размера, которая соединена с основной молекулой через алкиленовый линкер указанной длины. Обычно такие группы содержат возможно замещенный 3-12-членный гетероцикл, присоединенный к основной молекуле через C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиленовый линкер. В случаях, когда так указано, такие группы возможно замещены на алкиленовом фрагменте теми же группами, которые описаны здесь как подходящие для алкильных групп, и на гетероциклическом фрагменте группами, описанными как подходящие для гетероциклических колец.

"Арил" или "ароматический" относятся к возможно замещенной моноциклической или конденсированной бициклической или полициклической кольцевой системе, имеющей хорошо известные свойства ароматичности, где по меньшей мере одно кольцо содержит полностью сопряженную пи-электронную систему. Обычно арильные группы содержат от 6 до 20 атомов углерода ("C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>арил") в качестве членов кольца, предпочтительно от 6 до 14 атомов углерода ("C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил") или более предпочтительно от 6 до 12 атомов углерода ("C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил"). Конденсированные арильные группы могут включать арильное кольцо (например, фенильное кольцо), конденсированное с другим арильным или гетероарильным кольцом, или конденсированное с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, при условии, что точкой присоединения к основной молекуле в таких конденсированных кольцевых системах является атом ароматической части кольцевой системы. Примеры арильных групп, без ограничения, включают фенил, бифенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тетрагидронафтил. Арильная группа не замещена или замещена, как далее описано здесь.

Аналогично, "гетероарил" или "гетероароматический" относятся к моноциклическим или конденсированным бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим хорошо известные свойства ароматичности, которые содержат указанное число кольцевых атомов и включают по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца в ароматическом кольце. Включение гетероатома обеспечивает ароматичность в 5-членных кольцах, а также в 6-членных кольцах. Обычно гетероарильные группы содержат от 5 до 20 кольцевых атомов ("5-20-членный гетероарил"), предпочтительно от 5 до 14 кольцевых атомов ("5-14-членный гетероарил") и более предпочтительно от 5 до 12 кольцевых атомов ("5-12-членный гетероарил"). Гетероарильные кольца присоединены к основной молекуле через кольцевой атом гетероароматического кольца, так что ароматичность сохраняется. Таким образом, 6-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через кольцевой атом C, в то время как 5-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через кольцевой атом C или N. Гетероарильные группы также могут быть конденсированными с другим арильным или гетероарильным кольцом или конденсированными с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, при условии, что точкой присоединения к основной молекуле в таких конденсированных кольцевых системах является атом гетероароматической части кольцевой системы. Примеры незамещенных гетероарильных групп часто включают пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, изоксазол, оксазол, изотиазол, тиазол, триазол, оксадиазол, тиadiaзол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, бензофуран, бензотиофен, индол, бензимидазол, индазол, хинолин, изохинолин, пурин, триазин, нафтридин и карбазол, без ограничения ими. В частых предпочтительных воплощениях 5- или 6-членные гетероарильные группы выбраны из группы, состоящей из пирролила, фуранила, тиофенила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, изотиазолила, тиазолила, триазолила, пиридила и пиримидинила, пиразинильного или пиридазинильного колец. Гетероарильная группа не замещена или замещена, как далее описано здесь.

Арильные и гетероарильные группировки, описанные здесь как возможно замещенные, могут быть замещены одной или более замещающими группами, которые выбраны независимо, если не указано иное. Общее число замещающих групп может равняться общему числу атомов водорода на арильной,

гетероарильной или гетероциклической части, в той степени, в которой такое замещение имеет химический смысл и, в случае арильных и гетероарильных колец, сохраняется ароматичность. Возможно замещенные арильные или гетероарильные группы обычно содержат от 1 до 5 возможных заместителей, иногда от 1 до 4 возможных заместителей, предпочтительно от 1 до 3 возможных заместителей или более предпочтительно от 1 до 2 возможных заместителей.

Возможные замещающие группы, подходящие для использования с арильными и гетероарильными кольцами, включают, без ограничения ими: C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил и 5-12-членный гетероарил; и галоген, =O, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> и -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>; где каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ацил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил или 5-12-членный гетероарил, или R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> могут быть взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероцикла или 5-12-членного гетероарила, каждый из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S(O)<sub>z</sub>, где z равен 0-2; каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, =O, =S, =N-CN, =N-OR, =NR', -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'<sub>2</sub>, SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)OR', -NR'SO<sub>2</sub>R', -NR'SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -OR', -OC(O)R' и -OC(O)NR'<sub>2</sub>, где каждый R' независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ацил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил или 5-12-членный гетероарил; и каждый указанный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил и 5-12-членный гетероарил возможно замещен, как определено здесь далее.

В обычных воплощениях возможное замещение на арильном, гетероарильном и гетероциклическом кольцах включает один или более заместителей и предпочтительно от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, -CN, =O, -C(O)R<sup>x</sup>, -COOR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арила, 5-12-членного гетероарила, групп -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил), -O-(3-12-членный гетероцикл), -O-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил) и -O-(5-12-членный гетероарил); где каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, или R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> могут быть взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероциклического или 5-12-членного гетероарильного кольца, каждое из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S(O)<sub>q</sub>, где q равен 0-2; и где каждый указанный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил, 5-12-членный гетероарил, -O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил), -O-(3-12-членный гетероцикл), -O-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил) и -O-(5-12-членный гетероарил), который описан как возможный заместитель или является частью R<sup>x</sup> или R<sup>y</sup>, возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -CN, -NH<sub>2</sub>, групп -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)<sub>2</sub> и N-пирролидинил.

Примеры моноциклических гетероарильных групп включают следующие, без ограничения ими:



пиррол  
(пирролил)



фуран  
(фуранил)



тиофен  
(тиофенил)



пиразол  
(пиразолил)



имидазол  
(имидазолил)



изоксазол  
(изоксазолил)



оксазол  
(оксазолил)



изотиазол  
(изотиазолил)



тиазол  
(тиазолил)



1,2,3-триазол  
(1,2,3-триазолил)



1,3,4-триазол  
(1,3,4-триазолил)



1-окса-2,3-дiazол  
(1-окса-2,3-дiazолил)



1-окса-2,4-дiazол  
(1-окса-2,4-дiazолил)



1-окса-2,5-дiazол  
(1-окса-2,5-дiazолил)



1-окса-3,4-дiazол  
(1-окса-3,4-дiazолил)



1-тия-2,3-дiazол  
(1-тия-2,3-дiazолил)



1-тия-2,4-дiazол  
(1-тия-2,4-дiazолил)



1-тия-2,5-дiazол  
(1-тия-2,5-дiazолил)



1-тия-3,4-дiazол  
(1-тия-3,4-дiazолил)



тетразол  
(тетразолил)



пиридин  
(пиридинил)



пиридазин  
(пиридазинил)

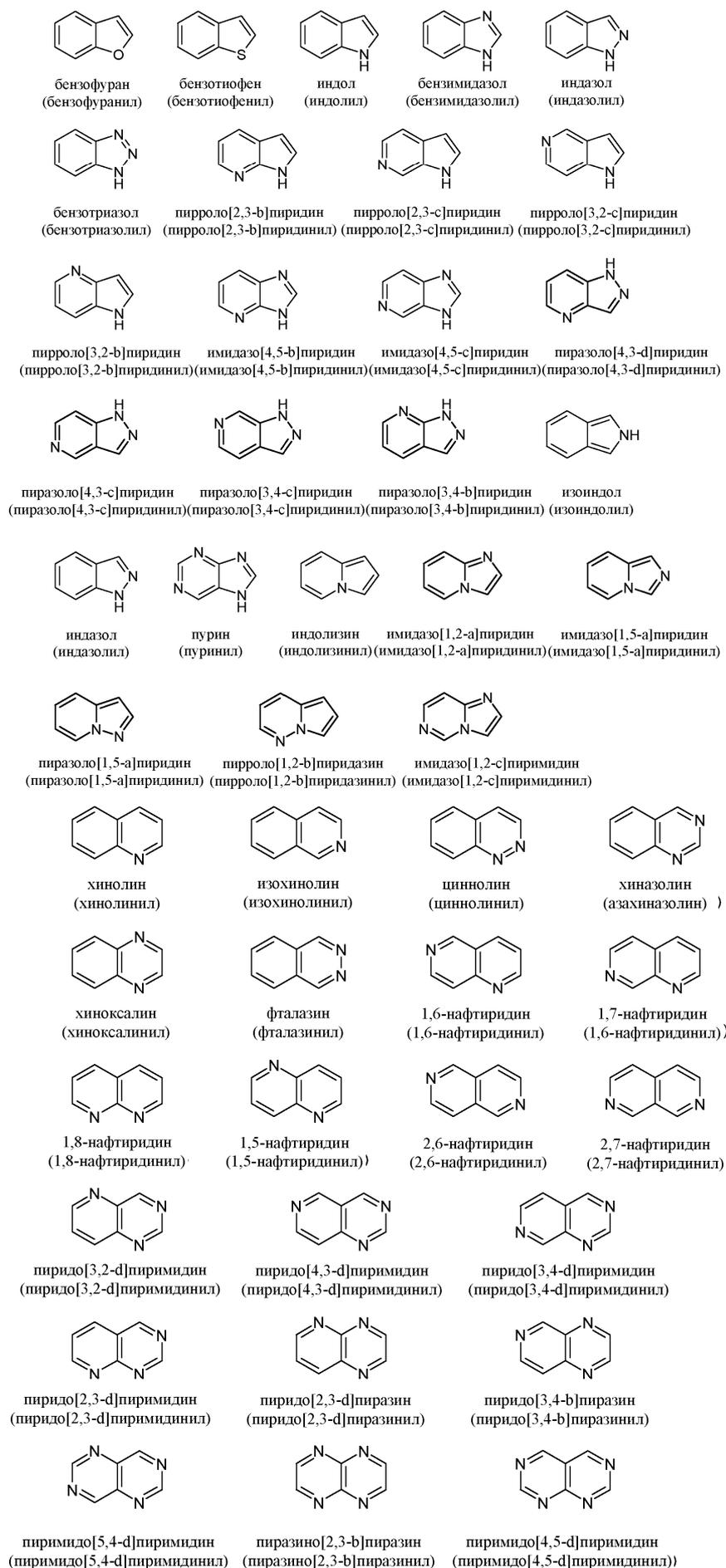


пиримидин  
(пиримидинил)



пиразин  
(пиразинил)

Иллюстративные примеры конденсированных гетероарильных групп включают следующие, без ограничения ими:



Группа "арилалкил" относится к арильной группе, как описано здесь, которая связана с основной молекулой через алкиленовый или аналогичный линкер. Арилалкильные группы описывают общим числом атомов углерода в кольце и линкере. Таким образом, бензильная группа представляет собой  $C_7$ -арилалкильную группу, а фенилэтил представляет собой  $C_8$ -арилалкил. Обычно арилалкильные группы содержат 7-16 атомов углерода (" $C_7$ - $C_{16}$ арилалкил"), где арильная часть содержит 6-12 атомов углерода, и алкиленовая часть содержит 1-4 атома углерода. Такие группы также могут представлять собой  $C_1$ - $C_4$ алкилен- $C_6$ - $C_{12}$ арил.

"Гетероарилалкил" относится к гетероарильной группе, как описано выше, которая присоединена к основной молекуле через алкиленовый линкер, и отличается от группы "арилалкил" тем, что по меньшей мере один кольцевой атом ароматической группировки является гетероатомом, выбранным из N, O и S. Гетероарилалкильные группы иногда описывают здесь в соответствии с общим числом неводородных атомов (т.е. атомов C, N, S и O) в кольце и линкере, взятых вместе, за исключением замещающих групп. Таким образом, например, пиридинилметил может называться " $C_7$ "-гетероарилалкил. Обычно, незамещенные гетероарилалкильные группы содержат 6-20 неводородных атомов (включая атомы C, N, S и O), где гетероарильная часть обычно содержит 5-12 атомов, а алкиленовая часть обычно содержит 1-4 атома углерода. Такие группы также могут представлять собой  $C_1$ - $C_4$ алкилен-5-12-членный гетероарил.

Аналогично, "арилалкокси" и "гетероарилалкокси" относится к арильным и гетероарильным группам, присоединенным к основной молекуле через гетероалкиленовый линкер (т.е. -O-алкилен), где группы описаны в соответствии с общим числом неводородных атомов (т.е. атомов C, N, S и O) в кольце и линкере, взятых вместе. Таким образом, -O- $CH_2$ -фенильные и -O- $CH_2$ -пиридинильные группы будут называться группами  $C_8$ -арилалкокси и  $C_8$ -гетероарилалкокси соответственно.

Когда группу арилалкил, арилалкокси, гетероарилалкил или гетероарилалкокси описывают как возможно замещенную, заместители могут находиться либо на двухвалентной линкерной части, либо на арильной или гетероарильной части группы. Заместители, возможно присутствующие на алкиленовой или гетероалкиленовой части, являются такими же, как описанные выше для алкильных или алкоксигрупп в целом, тогда как заместители, возможно присутствующие на арильной или гетероарильной части, являются такими же, как описанные выше для арильных или гетероарильных групп в целом.

"Гидрокси" относится к группе OH.

"Ацилокси" относится к одновалентной -OC(O)алкильной группе, где алкильная часть имеет указанное число атомов углерода (обычно  $C_1$ - $C_8$ , предпочтительно  $C_1$ - $C_6$  или  $C_1$ - $C_4$ ), и которая возможно замещена группами, подходящими для алкила. Таким образом,  $C_1$ - $C_4$  ацилокси включает заместитель -OC(O) $C_1$ - $C_4$ алкил, например -OC(O)CH<sub>3</sub>.

"Ацил" относится к одновалентной -C(O)алкильной группе, где алкильная часть имеет указанное число атомов углерода (обычно  $C_1$ - $C_8$ , предпочтительно  $C_1$ - $C_6$  или  $C_1$ - $C_4$ ), и которая возможно может быть замещена группами, подходящими для алкила, например F, OH или алкокси. Таким образом, возможно замещенный -C(O) $C_1$ - $C_4$ алкил включает незамещенные ацильные группы, такие как -C(O)CH<sub>3</sub> (т.е. ацетил) и -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (т.е. пропионил), а также замещенные ацильные группы, такие как -C(O)CF<sub>3</sub> (трифторацетил), -C(O)CH<sub>2</sub>OH (гидроксиацетил), -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> (метоксиацетил), -C(O)CF<sub>2</sub>H (дифторацетил) и подобные.

"Ациламино" относится к одновалентной группе, -NHC(O)алкил или -NRC(O)алкил, где алкильная часть имеет указанное число атомов углерода (обычно  $C_1$ - $C_8$ , предпочтительно  $C_1$ - $C_6$  или  $C_1$ - $C_4$ ) и возможно замещена группами, подходящими для алкила. Таким образом,  $C_1$ - $C_4$ ациламино включает заместитель -NHC(O) $C_1$ - $C_4$ алкил, например -NHC(O)CH<sub>3</sub>.

"Арилокси" или "гетероарилокси" относятся к возможно замещенному O-арилу или O-гетероарилу, где в каждом случае арил и гетероарил являются такими, как определено здесь далее.

"Ариламино" или "гетероариламино" относятся к возможно замещенной группе -NH-арил, -NR-арил, -NH-гетероарил или -NR-гетероарил, где в каждом случае арил и гетероарил являются такими, как определено здесь далее, и R представляет собой заместитель, подходящий для амина, например алкильную, ацильную, карбамоильную или сульфонильную группу или подобное.

"Циано" относится к группе -C=N.

"Незамещенный амино" относится к группе -NH<sub>2</sub>. Когда амино описан как замещенный или возможно замещенный, этот термин включает группы вида -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, где каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, ацил, тиаоцил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил, в каждом случае имеющий указанное число атомов и возможно замещенный, как описано здесь. Например "алкиламино" относится к группе -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, где один из R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> представляет собой алкильную группировку, и другой представляет собой H, а "диалкиламино" относится к -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, где оба из R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> представляют собой алкильные группировки, где алкильная группировка имеет указанное число атомов углерода (например, -NH- $C_1$ - $C_4$ алкил или -N( $C_1$ - $C_4$ алкил)<sub>2</sub>). Обычно алкильные заместители на аминах содержат от 1 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода или более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Этот термин также включает формы, где R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 3-12-членного гетероциклильного или 5-12-членного гетероарильного кольца, каждое из которых само может

быть возможно замещено, как описано здесь для гетероциклических или гетероарильных колец, и которое может содержать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S(O)<sub>x</sub>, где x равен 0-2, в качестве членов кольца, при условии, что такие кольца не содержат двух смежных атомов кислорода.

"Галоген" или "галогено" относится к фтору, хлору, бром и иоду (F, Cl, Br, I). Предпочтительно, галоген относится к фтору или хлору (F или Cl).

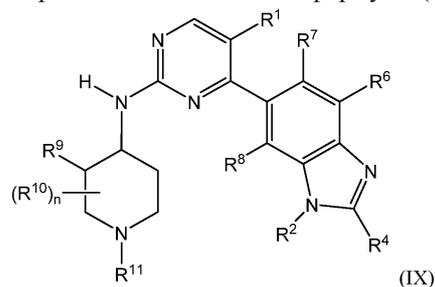
"Возможный" или "возможно" означает, что описанное далее событие или обстоятельство может, но не обязательно должно, иметь место, и описание включает случаи, когда это событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда оно не имеет места.

Термины "возможно замещенный" и "замещенный или незамещенный" могут быть использованы взаимозаменяемо для обозначения того, что конкретная описываемая группа может не иметь неводородных заместителей (т.е. не замещена), или группа может иметь один или более неводородных заместителя (т.е. замещена). Если не указано иное, общее число заместителей, которые могут присутствовать, равно количеству атомов H, присутствующих в незамещенной форме описываемой группы. Когда возможный заместитель присоединен посредством двойной связи, такой как заместитель оксо (=O), группа занимает две доступные валентности, поэтому общее число других включенных заместителей уменьшается на два.

Часто возможно замещенные группы замещены 1 или более заместителями, независимо выбранными из списка возможных заместителей. В некоторых воплощениях возможно замещенные группы замещены 1, 2, 3 или более чем 3 заместителями, независимо выбранными из списка возможных заместителей. Например, алкильная группа, описанная как возможно замещенная R<sup>x</sup>, означает алкильную группу, возможно замещенную 1 или более заместителями R<sup>x</sup>, независимо выбранными из списка заместителей R<sup>x</sup>, предусмотренных для алкильной группы. В случае необходимости описание возможно замещенной группы здесь может быть изменено, чтобы указать, что эта группа возможно замещена 1 или более указанными заместителями. Когда возможные заместители выбраны из списка альтернатив, выбранные группы выбирают независимо и они могут быть одинаковыми или разными.

На протяжении всего описания будет понятно, что количество и природа возможных замещающих групп будут ограничены в той степени, в которой такие замещения имеют химический смысл.

В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (IX)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой H, F, Cl, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>фторалкил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>фторалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из O и N, где каждый указанный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>фторалкил возможно замещен R<sup>20</sup>, и каждый указанный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл возможно замещен R<sup>21</sup>;

R<sup>4</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил, где каждый указанный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил возможно замещен R<sup>20</sup>;

R<sup>6</sup> представляет собой H, F, Cl, CN или CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо представляют собой H, F, Cl, CN или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой H, OH, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>11</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, COR<sup>17</sup>, COOR<sup>17</sup> или CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>;

R<sup>14</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил;

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил, где каждый указанный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкил возможно замещен R<sup>20</sup>;

каждый R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

каждый R<sup>20</sup> независимо представляет собой OH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси или NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>;

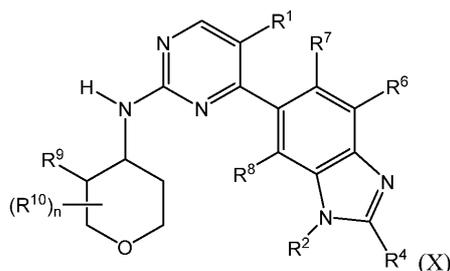
каждый R<sup>21</sup> независимо представляет собой F, OH, CN, NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

каждый R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил; или

R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидинильного кольца, которое возможно замещено F или OH; и  
n равен 0.

В некоторых воплощениях соединение формулы (IX) имеет абсолютную стереохимию, как показано в одной из формул (IX-A), (IX-B), (IX-C) или (IX-D)





или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой H, F, Cl, CN,  $C_1$ - $C_2$ алкил или  $C_1$ - $C_2$ фторалкил;

$R^2$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_5$ алкил,  $C_1$ - $C_5$ фторалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из O и N, где каждый указанный  $C_1$ - $C_5$ алкил и  $C_1$ - $C_5$ фторалкил возможно замещен  $R^{20}$ , и каждый указанный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл возможно замещен  $R^{21}$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ фторалкил, где каждый указанный  $C_1$ - $C_4$ алкил и  $C_1$ - $C_4$ фторалкил возможно замещен  $R^{20}$ ;

$R^6$  представляет собой H, F, Cl, CN или  $CH_3$ ;

$R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой H, F или Cl;

$R^9$  представляет собой H, OH,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  или  $N(CH_3)_2$ ;

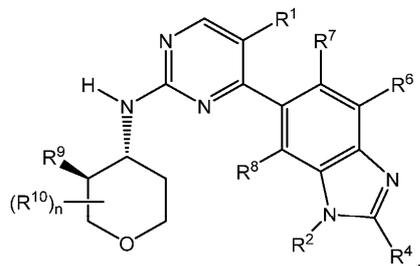
каждый  $R^{20}$  независимо представляет собой OH,  $C_1$ - $C_2$ алкокси или  $NR^{22}R^{23}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо представляет собой F, OH, CN,  $NR^{22}R^{23}$  или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

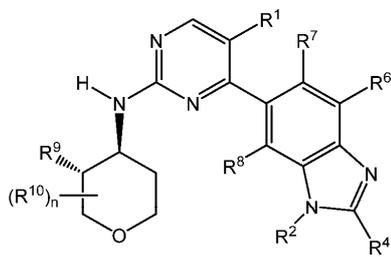
каждый  $R^{22}$  и  $R^{23}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_2$ алкил; или

$R^{22}$  и  $R^{23}$  могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидинильного кольца, которое возможно замещено F или OH; и  
n равен 0.

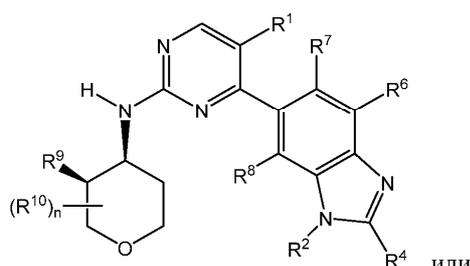
В некоторых воплощениях соединение формулы (X) имеет абсолютную стереохимию, как показано в одной из формул (X-A), (X-B), (X-C) или (X-D):



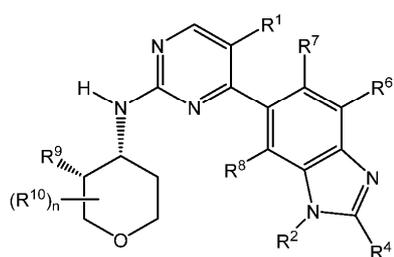
(X-A)



(X-B)



(X-C)



(X-D)

или его фармацевтически приемлемая соль.

Каждый из аспектов и воплощений, описанных здесь в отношении формулы (X), также применим к соединениям формул (X-A), (X-B), (X-C) или (X-D).

В некоторых воплощениях изобретения предложено соединение формулы (X), (X-A), (X-B), (X-C) или (X-D) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее комбинацию двух или более, предпочтительно трех или более, и более предпочтительно четырех или более, следующих признаков:  $R^1$  представляет собой Cl;  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_5$ алкил; или  $R^2$  представляет собой  $iso-C_3H_7$ ;  $R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, где указанный  $C_1$ - $C_4$ алкил возможно замещен  $R^{20}$ , где  $R^{20}$  представляет собой OH; или  $R^4$  представляет собой  $CH(OH)CH_3$  или  $C(OH)(CH_3)_2$ ;  $R^6$  представляет собой F;  $R^7$  представляет собой H;  $R^8$  представляет собой H;  $R^9$  представляет собой OH; n равен 0 и  $R^{10}$  отсутствует.

В предпочтительном воплощении изобретения предложено соединение формулы (X), (X-A), (X-B), (X-C) или (X-D) или его фармацевтически приемлемая соль, где:  $R^1$  представляет собой Cl;  $R^2$  представ-

ляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил; или R<sup>2</sup> представляет собой изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, возможно замещенный R<sup>20</sup>, где R<sup>20</sup> представляет собой OH; или R<sup>4</sup> представляет собой CH(OH)CH<sub>3</sub> или C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>6</sup> представляет собой F; R<sup>7</sup> представляет собой H; R<sup>8</sup> представляет собой H; R<sup>9</sup> представляет собой OH; n равен 0 и R<sup>10</sup> отсутствует.

В некоторых воплощениях изобретения предложено соединение формул (X), (X-A), (X-B), (X-C) или (X-D) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее комбинацию двух или более, предпочтительно трех или более, и более предпочтительно четырех или более, следующих признаков: R<sup>1</sup> представляет собой F или Cl; R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>фторалкил или 3-6-членный гетероцикл; или R<sup>2</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>, изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, изо-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, втор-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, трет-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> или оксетан-3-ил; R<sup>4</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, где указанный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил возможно замещен OH, NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub> или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; или R<sup>4</sup> представляет собой H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; R<sup>6</sup> представляет собой H или F; R<sup>7</sup> представляет собой H; R<sup>8</sup> представляет собой H; R<sup>9</sup> представляет собой OH; n равен 0 и R<sup>10</sup> отсутствует.

В другом аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

- (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;
- (3R,4R)-4-({4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;
- 4-(1-*тrem*-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-6-ил)-5-фтор-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиримидин-2-амин;
- (3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;
- (3R,4R)-4-({5-этил-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;
- (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[1-(пропан-2-ил)-1H-бензотриазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;
- (3R,4R)-4-({4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-метилпиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;
- (3R,4R)-4-({4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-метоксипиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;
- (3R,4R)-4-({4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-

(пропан-2-ил)пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;  
 (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;  
 (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксиэтил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;  
 (3R,4R)-4-({4-[1-(азетидин-3-ил)-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;  
 (3R,4R)-4-{{4-(1-*трет*-бутил-1H-бензимидазол-6-ил)-5-фторпиримидин-2-ил}амино}-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;  
 (3R,4R)-4-({5-фтор-4-[2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;  
 (3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-3-ола;  
 1-[(3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]этанола;  
 (3R,4R)-4-{{4-(1-*трет*-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-6-ил)-5-фторпиримидин-2-ил}амино}-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;  
 (3S,4S)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-метилпиперидин-3-ола;  
 (3S,4S)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;  
 1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-*трео*-пентитола;  
 1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1S)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-*трео*-пентитола;  
 (2S)-1-[(3R,4R)-4-{{4-(1-*трет*-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-6-ил)-5-хлорпиримидин-2-ил}амино]-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-гидроксипропан-1-ола;  
 (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола;  
 (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола; и  
 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-*трео*-пентитола,  
 или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, представленных в приведенных здесь примерах, включая A1-A94, B1-B2, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, D1-D6, E1, F1-F33, G1 и H1-H11 включительно, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложен (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложен (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтически приемлемая соль (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.

В другом аспекте изобретения предложен 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-*трео*-пентитол или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложен 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-*трео*-пентитол.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтически приемлемая соль 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола.

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителя и/или эксципиента. В других воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный противоопухолевый терапевтический агент.

В одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителя и/или эксципиента.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный противоопухолевый терапевтический агент. Такая комбинация может обеспечивать аддитивный, более сильный, чем аддитивный или синергический противоопухолевый эффект.

Термин "аддитивный" используют для обозначения того, что результат комбинации двух соединений, компонентов или целевых агентов не превышает сумму каждого соединения, компонента или целевого агента по отдельности.

Термин "синергизм" или "синергический" используют для обозначения того, что результат комбинации двух соединений, компонентов или целевых агентов больше, чем сумма каждого соединения, компонента или целевого агента по отдельности. Такое улучшение заболевания, состояния или расстройства, которое лечат, является "синергическим" эффектом. "Синергическое количество" представляет собой количество комбинации двух соединений, компонентов или целевых агентов, которое приводит к синергическому эффекту, где "синергический" определен в данном описании изобретения.

Определение синергического взаимодействия между одним или двумя компонентами, оптимальный диапазон для такого эффекта и диапазоны абсолютных доз каждого компонента для такого эффекта могут быть окончательно определены путем введения компонентов в разных диапазонах доз и/или соотношениях доз пациентам, нуждающимся в лечении. Однако, наблюдая синергизм на моделях *in vitro* или на моделях *in vivo*, можно предсказать эффект у людей и других видов, и существуют модели *in vitro* или модели *in vivo*, как описано здесь, для определения синергического эффекта. Результаты таких исследований также могут быть использованы для прогнозирования диапазонов соотношения эффективной дозы и концентрации в плазме, и абсолютных доз и концентраций в плазме, необходимых для людей и других видов, например посредством применения фармакокинетических и/или фармакодинамических методов.

Если не указано иное, все ссылки здесь на соединения по изобретению включают ссылки на их соли, сольваты, гидраты и комплексы, и на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая их полиморфы, стереоизомеры и меченные изотопами варианты.

Соединения по изобретению могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как, например, соли присоединения кислот и соли присоединения оснований соединений с одной из формул, предложенных здесь. При использовании здесь термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства исходного соединения. Используемое здесь выражение "фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)", если не указано иное, включает соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях с формулами, раскрытыми здесь.

Например, соединения по изобретению, которые являются основными по природе, способны образовывать широкий круг солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто бывает желательно сначала выделить соединение по настоящему изобретению из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, а затем просто превратить последнюю обратно в соединение в виде свободного основания посредством обработки щелочным реагентом и далее превратить последнее свободное основание в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислот основных соединений по настоящему изобретению могут быть получены посредством обработки основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После выпаривания растворителя получают нужную твердую соль. Нужную кислую соль можно также осаждать из раствора свободного основания в органическом растворителе посредством добавления к раствору соответствующей минеральной или органической кислоты.

Кислотами, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот таких основных соединений, являются те, что образуют нетоксичные соли присоединения кислот, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, мале-

ат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат и памоат.

Примеры солей включают ацетат, акрилат, бензолсульфонат, бензоат (такой как хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат и метоксибензоат), бикарбонат, бисульфат, бисульфит, битартрат, борат, бромид, бутин-1,4-диоат, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавуланат, цитрат, деканоат, дигидрохлорид, дигидрофосфат, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, этилсукцинат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолят, гликолиларсанилат, гептаноат, гексин-1,6-диоат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид,  $\gamma$ -гидроксibuтират, иодид, изобутират, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метансульфонат, метилсульфат, моногидрофосфат, мукат, напсилат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нитрат, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фенилацетаты, фенилбутират, фенилпропионат, фталат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропансульфонат, пропионат, пропионат, пиропосфат, пиросульфат, салицилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфонат, сульфит, таннат, тартрат, теоклат, тозилат и валерат, без ограничения ими.

Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения по изобретению, которые включают основную группировку, такую как аминогруппа, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к кислотам, упомянутым выше.

Альтернативно, полезные соединения, которые являются кислотными по природе, могут быть способны к образованию основных солей с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли натрия и калия. Все эти соли получают при помощи общеизвестных способов. Химические основания, которые используют в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей по настоящему изобретению, представляют собой те, которые образуют нетоксичные основные соли с кислотными соединениями, описанными здесь. Эти соли могут быть получены посредством любого подходящего способа, например посредством обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла, или подобным. Эти соли можно также получить посредством обработки соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим необходимые фармакологически приемлемые катионы, и затем упаривания полученного раствора досуха, предпочтительно при пониженном давлении. Альтернативно, они также могут быть получены посредством смешивания вместе растворов кислотных соединений в низших алифатических спиртах и требуемого алкоголята щелочного металла, и затем упаривания полученного раствора досуха таким же образом, как раньше. В любом случае предпочтительно используют стехиометрические количества реагентов для обеспечения полноты реакции и максимальных выходов нужного конечного продукта.

Химические основания, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений по изобретению, которые являются кислотными по природе, представляют собой те, которые образуют нетоксичные основные соли с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, без ограничения ими, соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочноземельных металлов (например, кальция и магния), соли аммония или водорастворимые соли присоединения амина, такие как N-метилглюкамин (меглумин), и низшего алканоламмония, и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

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

Обзор подходящих солей смотри в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению и взаимопревращения солевой формы и формы свободного основания известны специалисту в данной области техники.

Соли по настоящему изобретению могут быть получены согласно способам, известным специалистам в данной области техники. Фармацевтически приемлемая соль соединений по изобретению может быть легко получена посредством смешивания вместе растворов соединения и необходимой кислоты или основания, как целесообразно. Соль может осаждаться из раствора и может быть собрана посредством фильтрации или может быть выделена посредством выпаривания растворителя. Степень ионизации соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Специалистам в данной области техники понятно, что соединения по изобретению в форме свободных оснований, имеющие основную функциональную группу, могут быть превращены в соли присоединения кислот посредством обработки стехиометрическим избытком соответствующей кислоты. Соли присоединения кислот соединений по изобретению могут быть снова превращены в соответствующее

свободное основание посредством обработки стехиометрическим избытком подходящего основания, такого как карбонат калия или гидроксид натрия, обычно в присутствии водного растворителя и при температуре от примерно 0 до 100°C. Форма свободного основания может быть выделена посредством общеизвестных способов, таких как экстракция органическим растворителем. Кроме того, с солями присоединения кислот соединений по изобретению можно осуществлять реакцию обмена, используя преимущество дифференциальной растворимости солей, летучести или кислотности кислот, или посредством обработки соответствующим образом нагруженной ионообменной смолой. Например, на обмен может влиять взаимодействие соли соединений по изобретению с небольшим стехиометрическим избытком кислоты с более низким рК, чем у кислотного компонента исходной соли. Это превращение обычно проводят при температуре от примерно 0°C до точки кипения растворителя, используемого в качестве среды для процесса. Подобные обмены возможны с солями присоединения оснований, обычно с промежуточным образованием формы свободного основания.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Когда растворитель или вода связаны сильно, комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако, когда растворитель или вода связаны слабо, как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, содержание вода/растворитель будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях нестехиометрия будет нормой. Термин "сольват" используют здесь для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин "гидрат" используют, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают гидраты и сольваты, где растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-DMSO (дейтерированные вода, ацетон, диметилсульфоксид).

Здесь также раскрыты комплексы, такие как клатраты, комплексы включения лекарственное средство-хозяин, где в отличие от вышеуказанных сольватов, лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут находиться в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Обзор таких комплексов смотри в *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975), раскрытие которого включено в данное описание изобретения посредством ссылки во всей своей полноте.

Здесь также раскрыты пролекарства соединений с формулами, предложенными здесь. Таким образом, некоторые производные соединений по изобретению, которые сами по себе могут обладать небольшой фармакологической активностью или не иметь ее, при введении пациенту могут превращаться в соединения по изобретению, например посредством гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительную информацию по использованию 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), раскрытия которых включены в данное описание изобретения посредством ссылки во всей их полноте.

Пролекарства в соответствии с изобретением могут, например, быть получены посредством замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях по изобретению, на определенные группировки, известные специалистам в данной области техники как "прогруппировки", как описано, например, в "Design of Prodrugs", Н. Bundgaard (Elsevier, 1985), раскрытие которого включено в данное описание изобретения посредством ссылки во всей его полноте.

Некоторые неограничивающие примеры пролекарств в соответствии с изобретением включают:

- (1) когда соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты (-COOH), ее сложный эфир, например с заменой водорода на (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;
- (2) когда соединение содержит функциональную группу спирта (OH), его простой эфир, например с заменой водорода на (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилоксиметил или на группу простого фосфатного эфира; и
- (3) когда соединение содержит функциональную группу первичного или вторичного амина (-NH<sub>2</sub> или -NHR, где R не является H), его амид, например с заменой одного или обоих атомов водорода подходящей метаболически лабильной группой, такой как амид, карбамат, мочевины, фосфонат, сульфонат и так далее.

Дополнительные примеры замещающих групп в соответствии с предыдущими примерами и примеры других типов пролекарств можно найти в вышеуказанных ссылках.

Наконец, некоторые соединения по изобретению могут сами действовать в качестве пролекарств других соединений по изобретению.

Здесь также раскрыты метаболиты соединений описанных здесь формул, т.е. соединения, образующиеся *in vivo* при введении лекарственного средства.

Соединения с приведенными здесь формулами могут иметь асимметрические атомы углерода. Углерод-углеродные связи соединений по настоящему изобретению могут быть изображены здесь с ис-

пользованием сплошной линии (—), сплошного клина (▴) или пунктирного клина (⋯). Использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода является указанием, что включены все возможные стереоизомеры (например, конкретные энантиомеры, рацемические смеси и так далее) по этому атому углерода. Использование либо сплошного, либо пунктирного клина для изображения связей с асимметрическими атомами углерода является указанием, что только показанный стереоизомер считается включенным. Возможно, соединения по изобретению могут содержать более одного асимметрического атома углерода. В таких соединениях использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода является указанием, что все возможные стереоизомеры считаются включенными и на присоединенный стереоцентр. Например, если не указано иное, предполагается, что соединения по изобретению могут существовать в виде энантиомеров и диастереомеров или в виде рацематов и их смесей. Использование сплошной линии для изображения связей с одним или более асимметрическим атомом углерода в соединении по изобретению и использование сплошного или пунктирного клина для изображения связей с другими асимметрическими атомами углерода в том же соединении является указанием, что присутствует смесь диастереомеров.

Соединения по изобретению, которые имеют хиральные центры, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как рацематы, энантиомеры или диастереомеры.

Сtereoизомеры соединений приведенных здесь формул могут включать цис- и транс-изомеры, оптические изомеры, такие как (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, поворотные изомеры, атропизомеры, конформационные изомеры и таутомеры соединений по изобретению, включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии; и их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары).

Также включены соли присоединения кислот или соли присоединения оснований, где противоион является оптически активным, например d-лактат или l-лизин, или рацемическим, например dl-тартрат или dl-аргинин.

Когда любой рацемат кристаллизуется, возможны кристаллы двух разных типов. Первый тип представляет собой рацемическое соединение (истинный рацемат), указанное выше, где образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимолярных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где образуются две формы кристаллов в эквимолярных количествах, каждая из которых содержит одиночный энантиомер.

Соединения по изобретению могут проявлять явления таутомерии и структурной изомерии. Например, соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму, и кето- и енаминную форму, геометрические изомеры и их смеси. Все такие таутомерные формы включены в объем соединений по изобретению. Таутомеры существуют в виде смесей таутомеров в растворе. В твердой форме обычно преобладает один таутомер. Даже несмотря на то, что может быть описан один таутомер, настоящее изобретение включает все таутомеры соединений представленных формул.

Кроме того, некоторые соединения по изобретению могут образовывать атропизомеры (например, замещенные биарилы). Атропизомеры представляют собой конформационные стереоизомеры, которые возникают, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле заблокировано или значительно замедлено в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы, и заместители на обоих концах одинарной связи несимметричны. Взаимное превращение атропизомеров происходит достаточно медленно, чтобы обеспечить разделение и выделение в заранее определенных условиях. Энергетический барьер для термической рацемизации может определяться стерическим затруднением для свободного вращения одной или более связей, образующих хиральную ось.

Когда соединение по изобретению содержит алкенильную или алкениленовую группу, возможны геометрические цис/транс- (или Z/E) изомеры. Цис/транс-изомеры могут быть разделены посредством общепринятых способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, например посредством хроматографии и фракционной кристаллизации.

Общепринятые способы 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 (HPLC) или сверхкритической флюидной хроматографии (SFC).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или в случае, когда соединение содержит кислотную или основную группировку, с кислотой или основанием, например с винной кислотой или l-фенилэтиламином. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации, и один или оба диастереоизомера могут быть превращены в соответствующий(е) чистый(е) энантиомер(ы) посредством способов, хорошо известных специалисту в данной области техники.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно HPLC, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащей от

0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата дает обогащенную смесь.

Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены посредством общепринятых способов, известных специалистам в данной области техники; смотри, например "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), описание которой включено в данное описание изобретения посредством ссылки во всей своей полноте.

Энантиомерная чистота описанных здесь соединений может быть указана в виде энантиомерного избытка (э.и.), который показывает степень, в которой образец содержит один энантиомер в больших количествах, чем другой. Рацемическая смесь имеет э.и. 0%, в то время как отдельный, полностью чистый энантиомер имеет э.и. 100%. Аналогично, диастереомерная чистота может быть описана в виде диастереомерного избытка (д.и.).

Настоящее изобретение также включает меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, описанным одной из приведенных формул, за исключением того, что один или более атомов заменены атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены посредством общепринятых способов, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным здесь, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , без ограничения ими. Некоторые меченые изотопами соединения по изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , полезны в анализах тканевого распределения лекарственных средств и/или субстратов. Изотопы трития, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличенным периодом полужизни *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Меченые изотопами соединения по изобретению обычно могут быть получены посредством проведения процессов, раскрытых в схемах и/или в примерах и получениях, приведенных ниже, путем замены меченого изотопами реагента на реагент, не меченый изотопами.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, могут быть введены в виде кристаллических или аморфных продуктов или их смесей. Они могут быть получены, например, в виде твердых спрессованных масс, порошков или пленок посредством таких способов, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, сушка распылением или сушка выпариванием. Можно использовать микроволновую или радиочастотную сушку.

Терапевтические способы и применения.

В изобретении также предложены терапевтические способы и применения, включающие введение соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей по отдельности или в комбинации с другими терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение этому субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения по изобретению могут быть введены в виде отдельных агентов или могут быть введены в комбинации с другими противоопухолевыми терапевтическими агентами, в частности с агентами стандартного лечения, подходящими для конкретного ракового заболевания.

В некоторых воплощениях предложенные способы приводят к одному или более чем одному из следующих эффектов: (1) ингибирование пролиферации раковых клеток; (2) ингибирование инвазивности раковых клеток; (3) индукция апоптоза раковых клеток; (4) ингибирование метастазирования раковых клеток; или (5) ингибирование ангиогенеза.

В предпочтительных аспектах и воплощениях соединений, композиций, способов и применений, описанных здесь, соединения по изобретению являются селективными в отношении CDK4 по сравнению с CDK6. В многочисленных воплощениях аффинность связывания с CDK6 по меньшей мере в 10 раз, 15 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 75 раз, 100 раз или более чем в 100 раз больше, чем аффинность связывания с CDK4.

Принимая во внимание потенциальную роль CDK6 в гематологической токсичности, такой как нейтропения или лейкопения, селективный ингибитор CDK4 может обеспечить улучшенный профиль безопасности, улучшенный режим дозирования (например, за счет снижения необходимости в уменьшении дозы или в перерывах в дозировании) и/или повышенную общую эффективность за счет возможности более высоких дозировок, применения режима непрерывного дозирования и/или увеличенного времени общего лечения по сравнению с используемыми в настоящее время двойными ингибиторами CDK4/6.

Животные модели для оценки нейтропении описаны в данной области техники. Например, смотри Fine et al. A Specific Stimulator of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Accelerates Recover from Cyclophosphamide-Induced Neutropenia in the Mouse (1997) *Blood*, 90(2):795-802; Hu et al., Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies (2016), *Clin. Cancer Res.* 22(8):2000-2008.

Также может быть предпочтительным получение селективности в отношении CDK4 по сравнению с другими CDK, такими как CDK1, CDK2 или CDK9.

Соединения по изобретению включают соединения любой из формул, описанных здесь, или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых воплощениях рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого (включая NSCLC (не-мелкоклеточный рак легкого), SCLC (мелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточную карциному или аденокарциному), рака пищевода, рака головы и шеи, рака прямой кишки, рака почки (включая RCC (почечно-клеточный рак)), рака печени (включая HCC (гепатоцеллюлярную карциному)), рака поджелудочной железы, рака желудка (т.е. желудочно-кишечного тракта) и рака щитовидной железы. В дополнительных воплощениях предложенных здесь способов рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого, рака пищевода, рака печени, рака поджелудочной железы и рака желудка.

В других воплощениях рак представляет собой рак молочной железы, включая, например ER (эстроген-рецептор)-положительный/HR-положительный, HER2-отрицательный рак молочной железы; HR-положительный/HR-положительный, HER2-положительный рак молочной железы; трижды негативный рак молочной железы (TNBC); или воспалительный рак молочной железы. В некоторых воплощениях рак молочной железы представляет собой эндокринно-резистентный рак молочной железы, трастузумабили пертузумаб-резистентный рак молочной железы или рак молочной железы, демонстрирующий первичную или приобретенную резистентность к ингибированию CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях рак молочной железы представляет собой рак на поздней стадии или метастатический рак молочной железы.

В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии первой линии. В других воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения гормональным терапевтическим агентом и/или ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения гормональным терапевтическим агентом, например ингибитором ароматазы, SERM (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов) или SERD (селективный супрессор эстрогеновых рецепторов). В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения по одной или более программе химиотерапии, например, включающей таксаны или агенты на основе платины. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или более поздней) линии после лечения HER2-направленными агентами, например трастузумабом.

При использовании здесь термин "эффективная доза" или "эффективное количество" лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для оказания полезного или желаемого воздействия на любой один или более чем один симптом заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы, его осложнения и промежуточные патологические фенотипы, возникающие при развитии заболевания. Для терапевтического применения "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству вводимого соединения, которое в некоторой степени облегчает один или более чем один симптом расстройства, которое лечат. Что касается лечения рака, терапевтически эффективное количество относится к такому количеству, которое оказывает эффект (1) уменьшения размера опухоли, (2) ингибирования (т.е. замедления до некоторой степени, предпочтительно остановки) метастазирования опухоли, (3) ингибирования до некоторой степени (т.е. замедления до некоторой степени, предпочтительно остановки) роста опухоли или инвазивности опухоли, (4) облегчения до некоторой степени (или, предпочтительно, устранения) одного или более чем одного признака или симптома, ассоциированного с раком, (5) уменьшения дозы других лекарств, необходимых для лечения заболевания, и/или (6) усиления эффекта другого лекарства, и/или (7) задержки развития заболевания у пациента.

Эффективная доза может быть введена за одно или более введений. В целях данного изобретения эффективная доза лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для проведения профилактического или терапевтического лечения либо напрямую, либо опосредовано. В клиническом контексте подразумевается, что эффективная доза лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции может быть достигнута или не может быть достигнута в сочетании с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией.

"Опухоль" применительно к субъекту, у которого диагностирован рак или есть подозрение на его наличие, относится к злокачественному или потенциально злокачественному новообразованию или тканевому образованию любого размера и включает первичные опухоли и вторичные новообразования. Солидная опухоль представляет собой аномальный рост или образование ткани, которая обычно не содержит кист или жидких участков. Примерами солидных опухолей являются саркомы, карциномы и лимфомы. Лейкоз (рак крови) обычно не образует солидных опухолей (Национальный институт онкологии, словарь онкологических терминов).

"Опухолевая нагрузка" или "опухолевая масса" относится к общему количеству опухолевого вещества, распределенного по всему организму. Под опухолевой нагрузкой понимают общее количество раковых клеток или общий размер опухоли(опухолей) по всему организму, включая лимфатические узлы и костный мозг. Опухолевая нагрузка может быть определена посредством различных способов, известных в данной области техники, таких как, например, использование кронциркуля, или, в случае нахождения внутри организма, использование методов визуализации, например ультразвука, сканирования костной ткани, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Термин "размер опухоли" относится к общему размеру опухоли, который можно измерить как длину и ширину опухоли. Размер опухоли может быть определен посредством различных способов, известных в данной области техники, таких как, например, измерение размеров опухоли(опухолей) после удаления из субъекта, например с использованием кронциркуля, или, в случае нахождения внутри организма, посредством использования методов визуализации, например сканирования костной ткани, ультразвука, КР (компьютерная рентгенография) или МРТ.

При использовании здесь термин "субъект" относится к человеку или животному. В некоторых предпочтительных воплощениях субъектом является человек.

При использовании здесь термин "лечить" или "лечение" рака означает введение соединения по настоящему изобретению субъекту, страдающему от рака или у которого диагностирован рак, для достижения по меньшей мере одного положительного терапевтического эффекта, такого как, например, уменьшение количества раковых клеток, уменьшение размера опухоли, снижение скорости инфильтрации раковых клеток в периферические органы или снижение скорости метастазирования опухоли или роста опухоли, реверсия, облегчение, ингибирование прогрессирования или предупреждение расстройства или состояния, к которым применяется этот термин, или одного или более симптомов такого расстройства или состояния. При использовании здесь термин "лечение", если не указано иное, относится к акту лечения, где "лечение" определено непосредственно выше. Термин "лечение" также включает адьювантное и неадьювантное лечение субъекта.

Для целей данного изобретения полезные или желательные клинические результаты включают одно или более чем одно из следующего: уменьшение пролиферации (или разрушение) неопластических или раковых клеток; ингибирование метастазов или неопластических клеток; сокращение или уменьшение размера опухоли; ремиссия ракового заболевания; уменьшение симптомов, вызванных раком; повышение качества жизни больных раком; снижение дозы других лекарств, необходимых для лечения рака; задержка прогрессирования рака; излечение рака; преодоление одного или более механизмов резистентности рака; и/или увеличение выживаемости больных раком, без ограничения ими. Положительные терапевтические эффекты при раке можно определить несколькими способами (см., например, W. A. Weber, Assessing tumor response to therapy, J. Nucl. Med. 50 Suppl. 1:1S-10S (2009)). Например, в отношении ингибирования роста опухоли (T/C) согласно стандартам Национального института онкологии (NCI) критерий T/C менее или равный 42% является минимальным уровнем противоопухолевой активности. T/C менее 10% считается высоким уровнем противоопухолевой активности, где T/C (%) представляет собой средний объем опухоли в группе лечения/средний объем опухоли контроля $\times 100$ .

В некоторых воплощениях лечение, осуществляемое с помощью соединения по изобретению, определяется с учетом любого из следующего: частичный ответ (PR), полный ответ (CR), общий ответ (OR), выживаемость без прогрессирования (PFS), выживаемость без признаков заболевания (DFS) и общая выживаемость (OS). PFS, также упоминаемая как "время до прогрессирования опухоли", указывает промежуток времени во время и после лечения, в течение которого опухоль не растет, и включает промежуток времени, в течение которого пациенты испытывали CR или PR, а также промежуток времени, в течение которого пациенты испытывали стабилизацию заболевания (SD). DFS относится к промежутку времени во время и после лечения, в течение которого пациент избавлен от болезни. OS относится к увеличению продолжительности жизни по сравнению с наивными или не получавшими лечения субъектами или пациентами. В некоторых воплощениях ответом на комбинацию по изобретению является любой из PR, CR, PFS, DFS, OR или OS, который оценивают с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST) 1.1.

Схема лечения соединением по изобретению, которая эффективна для лечения большого раком, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст и вес пациента, и способность терапии вызывать противоопухолевый ответ у субъекта. Хотя воплощение любого из аспектов изобретения может быть неэффективным для достижения положительного терапевтического эффекта у каждого субъекта, оно должно действовать в отношении статистически значимого числа субъек-

ектов, определяемого посредством любого статистического критерия, известного в данной области техники, такого как t-критерий Стьюдента, критерий согласия, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса (H-критерий), критерий Джонкхиера-Терпстра и критерий Уилкоксона.

Термины "схема лечения", "протокол дозирования" и "режим дозирования" используются взаимозаменяемо для обозначения дозы и времени введения каждого соединения по изобретению, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом.

"Улучшение" означает уменьшение или облегчение одного или более симптомов при лечении комбинацией, описанной здесь, по сравнению с отсутствием введения комбинации. "Улучшение" также включает сокращение или уменьшение продолжительности проявления симптома.

При использовании здесь термин "аномальный клеточный рост", если не указано иное, относится к клеточному росту, который не зависит от нормальных регуляторных механизмов (например, при потере контактного ингибирования). Аномальный клеточный рост может быть доброкачественным (незлокачественным) или злокачественным.

Аномальный клеточный рост включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые демонстрируют повышенную экспрессию CDK4 и/или CDK6; (2) опухолей, которые пролиферируют за счет aberrантной активации CDK4 и/или CDK6; и (3) опухолей, резистентных к эндокринной терапии, ингибированию CDK4/6 или антагонистам HER2.

Термин "дополнительный противоопухолевый терапевтический агент", используемый здесь, означает любой один или более чем один терапевтический агент, отличный от соединения по изобретению, который используется или может быть использован в лечении рака. В некоторых воплощениях такие дополнительные противоопухолевые терапевтические агенты включают соединения, происходящие из следующих классов: ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, антиангиогенные агенты, ингибиторы топоизомеразы I и II, растительные алкалоиды, гормональные агенты и антагонисты, ингибиторы факторов роста, излучение, ингибиторы сигнальной трансдукции, такие как ингибиторы протеинтирозинкиназы и/или серин/треонинкиназы, ингибиторы клеточного цикла, модификаторы биологического ответа, ингибиторы ферментов, антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов, цитотоксические средства, иммуно-онкологические агенты и подобное.

В некоторых воплощениях дополнительный противоопухолевый агент представляет собой эндокринный агент, такой как ингибитор ароматазы, SERD или SERM. В некоторых таких воплощениях соединение по изобретению может быть введено в комбинации с агентом стандартного лечения, таким как тамоксифен, экземестан, летрозол, фулвестрант или анастрозол.

В других воплощениях соединение по изобретению может быть введено в комбинации с химиотерапевтическим агентом, таким как доцетаксел, паклитаксел, связанные с белками частицы паклитаксела, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, капецитабин, гемцитабин или винорелбин.

В некоторых воплощениях дополнительный противоопухолевый агент представляет собой антиангиогенный агент, включая, например, ингибиторы VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), ингибиторы VEGFR (рецептор фактора роста эндотелия сосудов), ингибиторы TIE-2 (тирозинкиназа с иммуноглобулин-подобными петлями и доменами, гомологичными эпидермальному фактору роста - 2), ингибиторы PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста), ингибиторы ангиопоэтина, ингибиторы PKC $\beta$  ( $\beta$ -изоформа протеинкиназы C), ингибиторы COX-2 (циклооксигеназа-II), интегрины (альфа-v/бета-3), ингибиторы MMP-2 (матриксная металлопротеиназа 2) и ингибиторы MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9). Предпочтительные антиангиогенные агенты включают сунитиниб (Sutent<sup>TM</sup>), бевацизумаб (Avastin<sup>TM</sup>), акситиниб (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) и AG 13958 (Pfizer). Дополнительные антиангиогенные агенты включают ваталаниб (CGP 79787), сорафениб (Nexavar<sup>TM</sup>), пегаптаниб октанатрия (Macugen<sup>TM</sup>), вандетаниб (Zactima<sup>TM</sup>), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ранибизумаб (Lucentis<sup>TM</sup>), Neovastat<sup>TM</sup> (AE 941), тетрагидромолибдат (Coprexa<sup>TM</sup>), AMG 706 (Amgen), "ловушка" VEGF (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), телатиниб (BAY 57-9352) и CP-868,596 (Pfizer). Другие антиангиогенные агенты включают энзастаурин (LY 317615), мидостаурин (CGP 41251), перифозин (KRX 0401), тепренон (Selbex<sup>TM</sup>) и UCN 01 (Kyowa Hakko). Другие примеры антиангиогенных агентов включают целекоксиб (Celebrex<sup>TM</sup>), парекоксиб (Dynastat<sup>TM</sup>), деракоксиб (SC 59046), лумиракоксиб (Preige<sup>TM</sup>), валдекоксиб (Bextra<sup>TM</sup>), рофекоксиб (Vioxx<sup>TM</sup>), игуратимод (Careram<sup>TM</sup>), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) и эторикоксиб (Arcoxia<sup>TM</sup>). Дополнительные антиангиогенные агенты включают экси-сулинд (Aptosyn<sup>TM</sup>), салсалаг (Amigesic<sup>TM</sup>), дифлунизал (Dolobid<sup>TM</sup>), ибупрофен (Motrin<sup>TM</sup>), кетопрофен (Orudis<sup>TM</sup>), набуметон (Relafen<sup>TM</sup>), пироксикам (Feldene<sup>TM</sup>), напроксен (Aleve<sup>TM</sup>, Naprosyn<sup>TM</sup>), диклофенак (Voltaren<sup>TM</sup>), индометацин (Indocin<sup>TM</sup>), сулиндак (Clinoril<sup>TM</sup>), толметин (Tolectin<sup>TM</sup>), этодолак (Lodine<sup>TM</sup>), кеторолак (Toradol<sup>TM</sup>) и оксапрозин (Daupro<sup>TM</sup>). Дополнительные антиангиогенные агенты включают АВТ 510 (Abbott), апратастат (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), инциклинид (Metastat<sup>TM</sup>) и РСК 3145 (Procyon). Дополнительные антиангиогенные агенты включают ацитретин (Neotigason<sup>TM</sup>), плитидепсин (aplidine<sup>TM</sup>), циленгитид (EMD 121974), комбретастатин А4 (CA4P), фенретинид (4 HPR), галофугинон

(Tempostatin™), Panzem™ (2-метоксиэстрадиол), PF-03446962 (Pfizer), ребимастан (BMS 275291), кату-максаб (Removab™), леналидомид (Revlimid™), скваламин (EVIZON™), талидомид (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) и зелендроновую кислоту (Zometa™).

В других воплощениях дополнительный противоопухолевый агент представляет собой ингибитор сигнальной трансдукции (например, ингибирующее средство, с помощью которых регуляторные молекулы, управляющие фундаментальными процессами клеточного роста, дифференциации и выживания, обмениваются сигналами в клетке). Ингибиторы сигнальной трансдукции включают небольшие молекулы, антитела и антисмысловые молекулы. Ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например, ингибиторы киназ (например, ингибиторы тирозинкиназы или ингибиторы серин/треонинкиназы) и ингибиторы клеточного цикла. Более конкретно, ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например, ингибиторы фанезил-протеинтрансферазы, ингибитор EGF (эпидермальный фактор роста), ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, пан-erb, ингибиторы IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1), MEK (митогенактивируемая протеинкиназа), ингибиторы c-Kit, ингибиторы FLT-3 (FMS-подобная тирозинкиназа 3), ингибиторы K-Ras, ингибиторы PI3 киназы (фосфоинозитид-3-киназа), ингибиторы JAK (Янускиназа), ингибиторы STAT (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции), ингибиторы Raf киназы, ингибиторы Akt, ингибитор mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), ингибиторы киназы P70S6, ингибиторы WNT пути и мультинаправленные киназные ингибиторы.

Дополнительные примеры противоопухолевых агентов, которые могут быть использованы совместно с соединением по изобретению и фармацевтическими композициями, описанными здесь, включают палбоциклиб (Ibrance®), рибоциклиб (Kisqali®), абемациклиб (Versenio®), BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), лонафарниб (Sarasar™), пелитрексол (AG 2037), матузумаб (EMD 7200), нимотузумаб (TheraCIM h-R3™), панитумумаб (Vectibix™), вандетаниб (Zactima™), пазопаниб (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) и Cervene™ (TP 38). Другие примеры включают гефитиниб (Iressa®), цетуксимаб (Erbix™), эрлотиниб (Tarceva®), трастузумаб (Herceptin®), адо-трастузумаб эмтанзин (Kadcyla®), пертузумаб (Perjeta®), осимертиниб (Tagrisso®), атезолизумаб (Tecentrig™), сунитиниб (Sutent®), ибрутиниб (Imbruvica®), иматиниб (Gleevec®), кризотиниб (Xalkor®), лорлатиниб (Lorbrena®), дакомитиниб (Vizimpro®), босутиниб (Bosulif®), гласдегид (Daurismo™), канертиниб (CI 1033), лапатиниб (Tucserb™), пелитиниб (EKB 569), милтефодин (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), лапулейсел-Т (Neuvenge™), NeuVax™ (противораковая вакцина на основе E75), Osidem™ (IDM 1), мубритиниб (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), панитумумаб (Vectibix™), ARRY 142886 (Array Biopharm), эверолимус (Certican™), зотаролимус (Endeavour™), темсиролимус (Torisel™), AP 23573 (AR-IAD) и VX 680 (Vertex), XL 647 (Exelixis), софафениб (Nexavar™), LE-AON (Джорджтаунский университет) и GI-4000 (Globelimmune). Другие ингибиторы сигнальной трансдукции включают АВТ 751 (Abbott), альвоцидид (флавопиридол), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), индисулам (E 7070), селициклиб (CYC 200), BIO 112 (One Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb) и AG 024322 (Pfizer), и AG 024322 (Pfizer), или антагонисты PD-1 (белок программируемой клеточной смерти 1) или PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1), например пембролизумаб (Keytruda®), ниволумаб (Opdivo™) или авелумаб (Bavencio®), абраксан.

В других воплощениях дополнительный противоопухолевый агент представляет собой так называемый классический антинеопластический агент. Классические антинеопластические агенты включают гормональные модуляторы, такие как гормональные, антигормональные, агонисты андрогенов, антагонисты андрогенов и антиэстрогенные терапевтические агенты, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, сайленсирующие агенты или агенты активации генов, рибонуклеазы, протеасомные агенты, ингибиторы топоизомеразы I, производные камптотецина, ингибиторы топоизомеразы II, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 (PARP-1) (такой как, например, талазопариб (Talzenna®), олапариб, рукапариб, нирапариб, инипариб, велипариб), ингибиторы микротубулина, антибиотики, ингибиторы образования веретена деления растительного происхождения, координационные соединения платины, генно-терапевтические агенты, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на сосуды агенты (VTA) и статины, без ограничения ими. Примеры классических антинеопластических агентов, используемых в комбинированной терапии с соединением по изобретению, возможно с одним или более другими агентами, включают глюкокортикоиды, такие как дексаметазон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, и прогестины, такие как медроксипрогестерон, мегестрола ацетат (мегейс), мифепристон (RU-486), селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM; такие как тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен, афимоксифен, арзоксифен, базедоксифен, фиспемифен, ормелоксифен, оспемифен, тесмилифен, торемифен, трилостан и CHF 4227 (Cheisi)), селективные агенты подавления активности эстрогеновых рецепторов (SERD; такие как фулвестрант), экземестан (аромазин), анастрозол (аримидекс), атаместан, фазрозол, летрозол (фемара), форместан; агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH; также обычно называемого рилизинг-гормоном лютеинизирующего гормона [LHRH]), такие как бусерелин (Suprefact), гозерелин (Zoladex), лейпрорелин (Lupron) и трипторелин (Trelstar), абареликс (Plenaxis), ципротерон, флу-

тамид (Eulexin), мегестрол, нилутамид (Nilandron) и осатерон, дутастерид, эпристерид, финастерид, *Serenoa repens*, PHL 00801, абареликс, гозерелин, лейпрорелин, трипторелин, бикалутамид; антиандрогенные агенты, такие как энзалутамид (Xtandi®), ацетат абиратерона, бикалутамид (Casodex); и их комбинации, без ограничения ими. Другие примеры классических антинеопластических агентов, используемых в комбинации с соединением по изобретению включают ингибиторы PARP, такие как талазопариб, олапариб, рукапариб, нирапариб, инипариб, велипариб; субероиланилидгидроксамовую кислоту (SANA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), депсипептид (FR901228 или FK228), G2M-777, MS-275, пивалоилоксиметилбутират и PXD-101; онконазу (ранпирназу), PS-341 (MLN-341), велкейд (бортезомиб), 9-аминокамптотецин, белотекан, BN-80915 (Roche), камптотецин, дифломотекап, эдотекарин, экзатекан (Daiichi), гиматекан, 10-гидроксикамптотецин, иринотекан HCl (камптозар), луртотекан, оратецин (рубитекан, Supergen), SN-38, топотекан, камптотецин, 10-гидроксикамптотецин, 9-аминокамптотецин, ирино-текан, SN-38, эдотекарин, топотекан, акларубицин, адриамицин, амонафид, амрубицин, аннамицин, даунорубицин, доксорубицин, эльсамитруцин, эпирубицин, этопозид, идарубицин, галарубицин, гидроксикарбамид, неморубицин, новантрон (митоксантрон), пирарубицин, пиксантрон, прокарбазин, ребеккамицин, собузоксан, тафлупозид, валрубицин, зинекард (дексразоксан), N-оксид азотистого иприта, циклофосфамид, AMD-473, альтретамин, AP-5280, апазиквон, бросталицин, бендамустин, бусульфид, карбоксон, кармустин, хлорамбуцил, дакарбазин, эстрамустин, фотемустин, глюфосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин, мафосфамид, мехлоретамин, мелфалан, митобронитол, митолактол, митомицин C, митоксатрон, нимустин, ранимустин, темозоломид, тиотепа и координационные соединения платины алкилирующего типа, такие как цисплатин, карбоплатин, эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, оксалиплатин, стрептозоцин, сатрплатин, и их комбинации, без ограничения ими.

В других воплощениях дополнительный противоопухолевый агент представляет собой так называемые ингибиторы дигидрофолатредуктазы (такие как метотрексат и NeuTrexin (триметрексат глюкурононат)), антагонисты пуринов (такие как 6-меркаптопурин-рибозид, меркаптопурин, 6-тиогуанин, кладрибин, клофарабин (клолар), флударабин, неларабин и ралтитрексед), антагонисты пиримидинов (такие как 5-фторурацил (5-FU), алимта (пеметрексед динатрия, LY231514, MTA), капецитабин (Xeloda™), цитозин-арабинозид, Gemzar™ (гемцитабин, Eli Lilly), тегафур (УФТ (тегафур/урацил) орзел или уфорал и включающий TS-1 комбинацию тегафура, гиместата и отостата), доксифуридин, кармофур, цитарабин (включая окфосфат, фосфат стеарат, формы с замедленным высвобождением и липосомальные формы), энцитабин, 5-азациитидин (Vidaza), децитабин и этинилцитидин) и другие антиметаболиты, такие как эфлорнитин, гидроксимочевина, лейковорин, нолатрексед (Thymitag), триапин, триметрексат, N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохинолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая кислота, AG-014699 (Pfizer Inc.), АВТ-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (Kudos Pharmaceuticals) и GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) и их комбинации.

Другие примеры классических антинеопластических цитотоксических агентов включают абраксан (Abraxis BioScience, Inc.), батабулин (Amgen), EPO 906 (Novartis), винфлуинин (Bristol-Myers Squibb Company), актиномицин D, блеомицин, митомицин C, неокарзиностатин (зиностатин), винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин (навельбин), доцетаксел (таксотер), ортатаксел, паклитаксел (включая таксопрексин, конъюгат ДНА (докозагексаеновая кислота)/паклитаксел), цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксалиплатин (элоксатин), сатраплатин, камптосар, капецитабин (Xeloda), оксалиплатин (Eloxatin), таксотер, алитретиноин, канфосфамид (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ибандроновую кислоту, L-аспарагиназу, пегаспаргазу (Oncaspar™), Эфапроксирал (Efarproхун™ - радиотерапия), бексаротен (Targretin™), Тесмилифен (DPPE - улучшает эффективность цитотоксических агентов), Theratope™ (Biomira), третиноин (Vesanoid™), тирапазамин (Trizaone™), мотексафин гадолиния (Хсцитрин™) Cotara™ (mAb) и NBI-3001 (Protox Therapeutics), полиглутамат-паклитаксел (Хуотак™) и их комбинации, без ограничения ими. Дополнительные примеры классических антинеопластических агентов включают адвексин (ING 201), TNFerade (GeneVec, соединение, которое экспрессирует TNF-альфа (фактор некроза опухоли альфа) в ответ на радиотерапию), RB94 (Baylor College of Medicine), генасенс (облимерсен, Genta), комбрестатин A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, аторвастатин (Lipitor, Pfizer Inc.), правастатин (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), ловастатин (Mevacor, Merck Inc.), симвастатин (Zocor, Merck Inc.), флувастатин (Lescol, Novartis), церивастатин (Bavcol, Bayer), розувастатин (Crestor, AstraZeneca), ловостатин, ниацин (Advicor, Kos Pharmaceuticals), кадуэт, липитор, торцетрапид и их комбинации, без ограничения ими.

В некоторых воплощениях дополнительный противоопухолевый агент представляет собой эпигенетический модулятор, например ингибитор или EZH2, SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 или BCL6.

В дополнительных воплощениях дополнительный противоопухолевый агент представляет собой иммуномодулирующий агент, такой как ингибитор CTLA-4 (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4), PD-1 или PD-L1 (например, пембролизумаб, ниволумаб или авелумаб), LAG-3 (ген активации лимфоцитов 3), TIM-3 (тканевой ингибитор металлопротеиназы-3), TIGIT (Т-клеточный иммуно-

рецептор с доменами Ig и ITIM), 4-1BB, OX40, GITR (индуцированный глюкокортикоидами TNFR-родственный белок), CD40, или CAR-T-клеточную терапию (T-клеточная терапия химерным рецептором антигена).

При использовании здесь, термин "рак" относится к любому злокачественному и/или инвазивному росту или к опухоли, вызванной аномальным клеточным ростом. Рак включает солидные опухоли, названные по типу клеток, которые их образуют, рак крови, костного мозга или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают саркомы и карциномы. Раковые заболевания крови включают лейкоз, лимфому и миелому, без ограничения ими. Рак также включает первичный рак, который возникает в определенном месте в организме, метастатический рак, который распространяется из места, в котором он начался, в другие части организма, рецидив исходного первичного рака после ремиссии и второй первичный рак, который представляет собой новый первичный рак у человека, у которого в анамнезе уже был рак другого типа, отличный от последнего.

В некоторых воплощениях способов, предложенных здесь, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого (включая NSCLC), рака пищевода, рака головы и шеи, рака печени, рака поджелудочной железы и рака желудка.

Лекарственные формы и режимы дозирования.

На введение соединений по изобретению можно влиять посредством любого способа, который обеспечивает доставку соединений в место действия. Эти способы включают пероральные пути введения, интрадуоденальные пути введения, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение.

Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, можно вводить один болюс, можно вводить несколько разделенных доз с течением времени, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена, как того требует терапевтическая ситуация. Особенно полезно готовить парентеральные композиции в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозирования. Стандартная лекарственная форма, при использовании здесь, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных доз для лечения млекопитающих субъектов; при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное так, чтобы создавать необходимый терапевтический эффект, в сочетании с нужным фармацевтическим носителем. Требования к стандартным лекарственным формам по изобретению обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик химиотерапевтического агента и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который должен быть достигнут, и (б) ограничений, характерных для области компаундирования такого активного соединения для лечения чувствительности у людей.

Таким образом, квалифицированным специалистам понятно, исходя из раскрытия, представленного здесь, что дозы и режим дозирования корректируют в соответствии со способами, хорошо известными в терапевтической области. Т.е. максимальная переносимая доза может быть легко установлена и также может быть определено эффективное количество, обеспечивающее обнаруживаемый терапевтический эффект для пациента, так же как и требования к времени введения каждого агента для достижения обнаруживаемого терапевтического эффекта у пациента. Таким образом, хотя некоторые режимы дозирования и введения приведены здесь в качестве примеров, эти примеры никоим образом не ограничивают режим дозирования и введения, который может быть предложен пациенту при практическом осуществлении настоящего изобретения.

Следует отметить, что величины дозировки могут меняться в зависимости от типа и тяжести состояния, которое следует облегчить, и могут включать однократные или многократные дозы. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта, конкретные режимы дозирования должны быть скорректированы через некоторое время согласно индивидуальной потребности и на усмотрение специалиста, который осуществляет введение или контролирует введение композиций, и что диапазоны доз, указанные здесь, приведены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема или осуществления на практике заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты и/или лабораторные значения. Таким образом, настоящее изобретение охватывает индивидуальное повышение дозы для пациента, которое определяется квалифицированным специалистом. Определение подходящих доз и режимов введения химиотерапевтического агента хорошо известны в соответствующей области техники и будут понятны специалисту в данной области техники после ознакомления с руководством, раскрытым здесь.

Количество вводимого соединения по изобретению будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной или разделенной дозах. Для человека весом 70 кг это будет составлять от примерно 0,05 до примерно 7 г/сутки, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни доз ниже ниж-

него предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем адекватными, в то время как в других случаях могут быть использованы еще большие дозы без каких-либо вредных побочных эффектов, при условии, что такие большие дозы сначала разделены на несколько небольших доз для введения в течение суток.

Композиции и пути введения.

При использовании здесь, термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения организма и не подавляет биологическую активность и свойства вводимого соединения.

Фармацевтически приемлемый носитель может включать любой обычный фармацевтический носитель или эксципиент. Выбор носителя и/или эксципиента будет в значительной степени зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние носителя или эксципиента на растворимость и стабильность, и типа лекарственной формы.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (такие как гидраты и сольваты). Если требуется, фармацевтические композиции могут содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, эксципиенты и подобное. Таким образом, для перорального введения таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и гуммиарабик. Примеры эксципиентов включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли, без ограничения ими. Кроме того, для таблетирования часто полезными являются смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в мягких и твердых желатиновых капсулах. Поэтому неограничивающие примеры веществ включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального введения требуются водные суспензии или эликсиры, активное соединение в них можно комбинировать с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями и, если требуется, эмульгаторами или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Фармацевтическая композиция может находиться, например, в форме, подходящей для перорального введения в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препаратов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного применения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория.

Примеры форм для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например в водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Если требуется, такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных доз.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по изобретению, и способы их приготовления очевидны специалистам в данной области техники. Такие композиции и способы их приготовления можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19-е издание (Mack Publishing Company, 1995), описание которого включено в данное описание изобретения посредством ссылки во всей своей полноте.

Соединения по изобретению могут быть введены перорально. Пероральное введение может включать глотание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или может быть использовано трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение попадает в кровоток непосредственно изо рта.

Препараты, подходящие для перорального введения, включают твердые препараты, такие как таблетки, капсулы, содержащие частицы, жидкости или порошки, пастилки (включая наполненные жидкостью), жевательные таблетки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосому, пленки (включая мукоадгезивные), овули, спреи и жидкие препараты.

Жидкие препараты включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие препараты могут быть использованы в качестве наполнителей мягких или твердых капсул и обычно включают носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более чем один эмульгатор и/или суспендирующий агент. Жидкие препараты также могут быть путем разведения твердого вещества, например из саше.

Соединения по изобретению также могут быть использованы в быстрорастворимых, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как описанные в Expert Opinion in Theotherapy Patents, 11 (6), 981-986, Liang and Chen (2001), описание которого включено в данное описание изобретения посредством ссылки во всей его полноте.

Для таблетированных лекарственных форм, в зависимости от дозы, лекарственное средство может составлять от 1 до 80 мас.% лекарственной формы, более типично от 5 до 60 мас.% лекарственной фор-

мы. Помимо лекарственного средства таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают крахмал гликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, замещенную низшим алкилом гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Обычно разрыхлитель составляет от 1 до 25 мас.%, предпочтительно от 5 до 20 мас.% лекарственной формы.

Связующие вещества обычно используют для придания когезивных свойств таблетированной лекарственной форме. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводная и подобное), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

Таблетки также возможно могут включать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и скользящие агенты, такие как диоксид кремния и тальк. Когда они присутствуют, поверхностно-активные вещества обычно находятся в количествах от 0,2 до 5 мас.% от массы таблетки, а скользящие агенты - обычно в количестве от 0,2 до 1 мас.% от массы таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно присутствуют в количествах от 0,25 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 3 мас.% таблетки.

Другие обычные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, ароматизаторы, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

Типичные таблетки содержат вплоть до примерно 80 мас.% лекарственного средства, от примерно 10 мас.% до примерно 90 мас.% связующего вещества, от примерно 0 мас.% до примерно 85 мас.% разбавителя, от примерно 2 мас.% до примерно 10 мас.% разрыхлителя и от примерно 0,25 мас.% до примерно 10 мас.% смазывающего вещества.

Таблеточные смеси могут быть спрессованы прямым прессованием или с помощью роликов с образованием таблеток. Таблеточные смеси или части смесей альтернативно могут быть подвергнуты влажному гранулированию, сухому гранулированию или гранулированию из расплава, замораживанию расплава или экструдированию перед таблетированием. Конечный препарат может включать один или более чем один слой и может иметь покрытие или не иметь покрытия; или быть инкапсулированным.

Таблетированные препараты подробно обсуждаются "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), описание которого включено в данное описание изобретения посредством ссылки во всей своей полноте.

Твердые препараты для перорального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Подходящие препараты с модифицированным высвобождением описаны в патенте США № 6106864. Подробности других подходящих методов высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические частицы и частицы с покрытием, можно найти в Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Использование жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Раскрытие этих ссылок включено в данное описание изобретения посредством ссылки во всей их полноте.

Соединения по изобретению также могут быть введены непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, внутригрудное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроигольчатые) инъекторы, безыгольные инъекторы и инфузионные технологии.

Препараты для парентерального введения обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно до pH от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть более удобно приготовлены в виде стерильного неводного раствора или в виде сухой формы для использования в сочетании с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных препаратов в стерильных условиях, например посредством лиофилизации, может быть легко осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений по изобретению, используемых в приготовлении растворов для парентерального введения, может быть увеличена посредством использования соответствующих методик приготовления, таких как включение агентов, увеличивающих растворимость.

Препараты для парентерального введения могут быть приготовлены с немедленным и/или модифи-

цированным высвобождением. Препараты с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое 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 препаратов включают стенты с лекарственным покрытием и микросферы PLGA (на основе сополимера молочной и гликолевой кислот).

Соединения по изобретению также могут быть введены местно на кожу или слизистые, т.е. дермально или трансдермально. Типичные препараты для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, трансдермальные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, бандажи и микроэмульсии. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены вещества, способствующие проникновению; смотри, например J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finin and Morgan (October 1999). Другие способы местного применения включают доставку посредством электропорации, ионтофореза, фонофореза, сонофореза и микроигльной или безыгольной (например, Powderject™, Bioject™ и так далее) инъекции. Раскрытие этих источников включено в данное описание изобретения посредством ссылки во всей их полноте.

Препараты для местного введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению также могут быть введены интраназально или посредством ингаляции, обычно в форме сухого порошка (либо отдельно, в виде смеси, например в сухой смеси с лактозой, или в виде частицы со смешанными компонентами, например смешанного с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, помпы, спрея, распылителя (предпочтительно распылителя с использованием электрогидродинамики для получения тонкого тумана) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давлением, помпа, спрей, распылитель или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения(й) по изобретению, содержащую, например, этанол, водный раствор этанола или альтернативный агент, подходящий для диспергирования, солюбилизации или длительного высвобождения активного вещества, пропеллент(ы) в качестве растворителя и возможно поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбитана, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед применением в препарате в форме сухого порошка или суспензии лекарственное средство микронизируют до размера, подходящего для доставки посредством ингаляции (обычно менее 5 микрон). Это может быть достигнуто посредством любого подходящего способа измельчения, такого как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, обработка сверхкритическим флюидом с образованием наночастиц, гомогенизация высокого давления или сушка распылением.

Капсулы (сделанные, например, из желатина или НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозы)), блистеры и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть приготовлены таким образом, чтобы содержать порошковую смесь соединения по изобретению, подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал, и модификатор характеристик, такой как 1-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата, последнее предпочтительно. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящий препарат в виде раствора, для применения в распылителе с использованием электрогидродинамики для получения тонкого тумана, может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на одно нажатие, а объем при нажатии может варьироваться от 1 до 100 мкл. Типичный препарат содержит соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к препаратам по изобретению, предназначенным для ингаляционного/интраназального введения.

Препараты для ингаляционного/интраназального введения могут быть приготовлены с немедленным и/или модифицированным высвобождением с использованием, например, поли(сополимера DL-молочной и гликолевой кислот) (PGLA). Препараты с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

В случае ингаляторов сухого порошка и аэрозолей единица дозировки определяется клапаном, ко-

торый подает отмеренное количество. Дозы в соответствии с изобретением обычно устанавливают для введения отмеренного количества или "впрыскивания", содержащего необходимое количество соединения по изобретению. Общая суточная доза может быть введена в виде однократной дозы или, чаще, в виде разделенных доз в течение суток.

Соединения по изобретению могут быть введены ректально или вагинально, например в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло какао представляет собой традиционную основу для суппозитория, но, если целесообразно, могут быть использованы различные альтернативные вещества.

Препараты для ректального/вагинального введения могут быть приготовлены с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Препараты с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению также могут быть введены непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН. Другие препараты, подходящие для глазного и ушного введения включают мази, биоразлагаемые (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и небiorазлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, облатки, линзы и дисперсные или везикулярные системы, такие как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например желатиновая камедь, может быть включен вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие препараты также могут быть доставлены посредством ионтофореза.

Препараты для глазного/ушного введения могут быть приготовлены с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Препараты с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Другие методики.

Соединения по изобретению можно комбинировать с растворимыми макромолекулярными соединениями, такими как циклодекстрин и его подходящие производные или полиэтиленгликоль-содержащие полимеры, для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для применения при любом из вышеуказанных способов введения.

Обнаружено, например, что комплексы лекарственное средство-циклодекстрин обычно являются полезными для большинства лекарственных форм и путей введения. Могут быть использованы как комплексы включения, так и комплексы невключения. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с лекарственным средством циклодекстрин может быть использован в качестве вспомогательной добавки, т.е. в качестве носителя, разбавителя или солиubilизатора. Наиболее широко используют для этих целей альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в публикации международных РСТ заявок WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, раскрытия которых включены в данное описание изобретения посредством ссылки во всей их полноте.

Количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная доза обычно находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, и часто от примерно 0,01 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной или разделенной дозах. Для человека массой 70 кг это будет составлять от примерно 0,07 мг/сутки до примерно 7000 мг/сутки, чаще от примерно 10 мг/сутки до примерно 1000 мг/сутки. Иногда дозировка составляет примерно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 750, 800, 900 или 1000 мг/сутки. Иногда дозировка составляет от примерно 10 мг/сутки до примерно 1000 мг/сутки, от примерно 10 мг/сутки до примерно 750 мг/сутки, от примерно 10 мг/сутки до примерно 600 мг/сутки, от примерно 10 мг/сутки до примерно 300 мг/сутки, от примерно 10 мг/сутки до примерно 150 мг/сутки, от примерно 20 мг/сутки до примерно 750 мг/сутки, от примерно 20 мг/сутки до примерно 600 мг/сутки, от примерно 20 мг/сутки до примерно 300 мг/сутки, от примерно 20 мг/сутки до примерно 150 мг/сутки, от примерно 50 мг/сутки до примерно 750 мг/сутки, от примерно 50 мг/сутки до примерно 600 мг/сутки, от примерно 50 мг/сутки до примерно 300 мг/сутки, от примерно 50 мг/сутки до примерно 150 мг/сутки, от примерно 75 мг/сутки до примерно 750 мг/сутки, от примерно 75 мг/сутки до примерно 600 мг/сутки, от примерно 75 мг/сутки до примерно 300 мг/сутки, или от примерно 75 мг/сутки до примерно 150 мг/сутки.

В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем адекватными, в то время как в других случаях могут быть использованы еще большие дозы, не вызывая никакого вредного побочного эффекта, причем такие большие дозы обычно разделены на несколько небольших доз для введения в течение суток.

Набор компонентов.

Поскольку может быть желательно вводить комбинацию активных соединений, например, для лечения конкретного заболевания или состояния, в объем настоящего изобретения включено, что две или более фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изо-

бретению, могут быть удобно объединены в форме набора, подходящего для совместного введения композиций. Таким образом, набор по изобретению включает две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является привычная блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и подобного.

Набор по изобретению особенно подходит для введения разных лекарственных форм, например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций с разными интервалами дозирования или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Чтобы помочь соблюдению схемы лечения набор обычно включает указания по применению и может быть снабжен памяткой.

Комбинированная терапия.

При использовании здесь термин "комбинированная терапия" относится к введению соединения по изобретению вместе с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтическим или лекарственным агентом (например, противоопухолевым агентом) либо последовательно, либо одновременно.

Как отмечено выше, соединения по изобретению можно использовать в комбинации с одним или более дополнительными противоопухолевыми агентами. Эффективность соединений по изобретению при некоторых опухолях может быть повышена путем комбинирования с другими одобренными или экспериментальными методами лечения рака, например с облучением, хирургическим вмешательством, химиотерапевтическими агентами, видами таргетной терапии, агентами, ингибирующими другие сигнальные пути, регулирование которых нарушено в опухолях, и другими повышающими иммунитет агентами, такими как антагонисты PD-1 или PD-L1 и подобные.

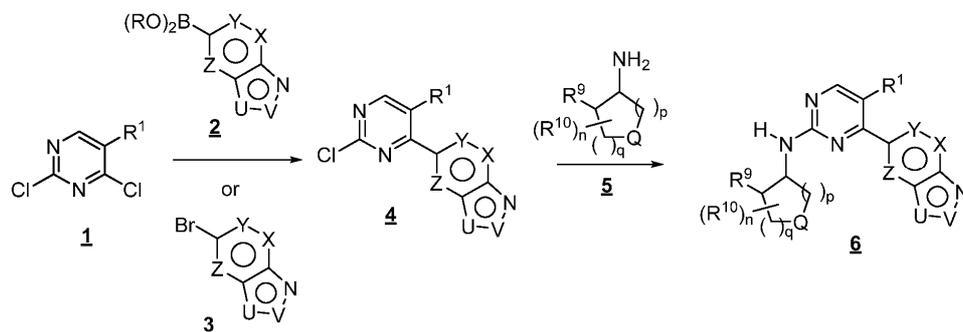
Когда применяют комбинированную терапию, один или более чем один дополнительный противоопухолевый агент может быть введен последовательно или одновременно с соединением по изобретению. В одном воплощении дополнительный противоопухолевый агент вводят млекопитающему (например, человеку) перед введением соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительный противоопухолевый агент вводят млекопитающему после введения соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительный противоопухолевый агент вводят млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения по изобретению.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, включая человека, которая содержит некоторое количество соединения по изобретению, как оно определено выше (включая гидраты, сольваты и полиморфы указанного соединения или его фармацевтически приемлемые соли), в комбинации с одним или более (предпочтительно от одного до трех) дополнительными противоопухолевыми терапевтическими агентами.

Способы синтеза.

Соединения по изобретению получают в соответствии со способами из примерам и со схемам, представленным здесь, и их модификациям, известным специалистам в данной области техники. На схеме 1 показан общий способ получения пиримидиновых соединений 6, имеющих различные насыщенные гетероциклические или циклоалкильные группировки (содержащие Q) и гетероароматическое кольцо (содержащее U, V, X, Y и Z). Следует понимать, что порядок стадий может быть изменен.

Общая схема 1.



Как показано на примере схемы 1, замещенные дихлорпиримидины 1 в соответствующих условиях подвергают сочетанию Сузуки с арил- или гетероарилборонатами 2 в присутствии подходящего катализатора (такого как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> или Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и подходящего основания (такого как Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) в подходящей системе растворителей (такой как диоксан:вода или DME(1,2-диметоксиэтан):вода) с получением арил- или гетероарил-замещенных хлорпиримидинов 4. Альтернативно, арил- или гетероарил-бромиды 3 могут быть использованы в реакции кросс-сочетания Сузуки после обработки бромсодержащего соединения бис(пинаколато)дибором, подходящим катализатором (таким как Pd(OAc)<sub>2</sub> или Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>), лигандом (таким как PCy<sub>3</sub>) и основанием (таким как KOAc или NaOAc) в подходящем растворителе (таком как DMSO (диметилсульфоксид) или диоксан). Полученные гетеробиарильные промежуточные соединения 4 обрабатывают в условиях нуклеофильного хлоридного замещения первичным

гетероциклиламином или циклоалкиламином 5 в присутствии подходящего основания (такого как DIPEA (диизопропилэтиламин)) в подходящем растворителе (например, DMSO) с получением аминок-замещенных пиримидиновых соединений 6. Когда промежуточное соединение 4 взаимодействует с первичным гетероциклиламином, Q в соединениях 5 и 6 представляет собой соответствующим образом замещенную аминогруппу (например, NR<sup>11</sup>), соответствующим образом защищенную аминогруппу (например, карбамоил, тетрагидропиранил или триалкилсилил-защищенный амин) или кислород. Когда промежуточное соединение 4 взаимодействует с первичным циклоалкиламином, Q в соединениях 5 и 6 представляет собой возможно замещенный углерод.

Альтернативно, гетеробиарильные промежуточные соединения 4 x могут быть подвергнуты сочетанию Бухвальда-Хартвигав соответствующих условия в присутствии подходящего амина 5, подходящего катализатора (например, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, хлор-2-(диметиламинометил)-ферроцен-1-ил-(динорборнилфосфин)-палладия или Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфано)-1,1'-бинафтил)) и подходящего основания (например, CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) в подходящем растворителе (таком как THF (тетрагидрофуран), диоксан или 2-метил-2-бутанол) с получением соединений 6.

Следует понимать, что реакционноспособные функциональные группы, присутствующие в любом положении в промежуточных соединениях 1-5 и предпоследних соединениях 6 могут быть защищены с использованием подходящих защитных групп, известных специалистам в данной области техники. Например, такие соединения могут содержать аминные или гидроксильные группировки, защищенные защитными группами (такими как трет-бутилкарбамат или тетрагидропиранил), которые могут быть удалены в условиях, известных в данной области техники (таких как TFA (трифторуксусная кислота) или HCl) в подходящем растворителе. В некоторых воплощениях Q в соединении 6 может представлять собой защищенную аминогруппу, которую удаляют в стандартных условиях с получением свободного вторичного амина, который затем подвергают взаимодействию с подходящим реакционным агентом (например, сульфонилгалогенидом, ацилгалогенидом, алкилгалогенидом или тому подобным) для введения заместителя R<sup>11</sup>.

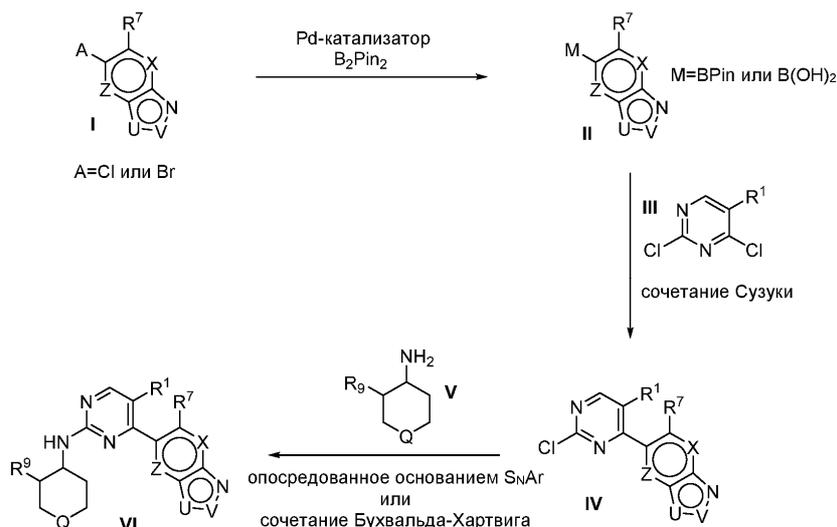
Аналогичные взаимодействия могут быть использованы для получения соответствующих пиридиновых производных, как показано здесь в примерах.

Общие способы синтеза.

Аббревиатуры.

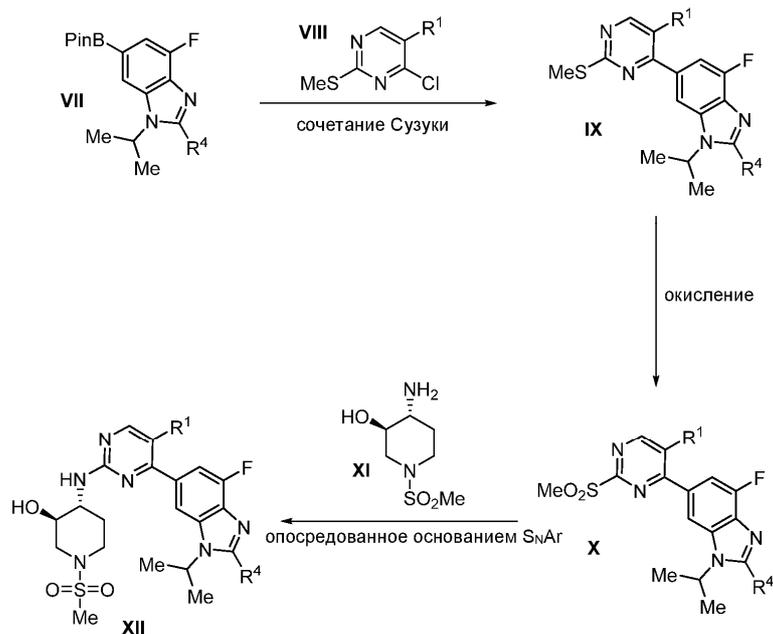
В примерах использованы следующие аббревиатуры: "Ac" означает ацетил, "AcO" или "OAc" означает ацетокси, "ACN" означает ацетонитрил, "водн." означает водный, "атм" означает атмосфера(ы), "BOC", "Boc" или "boc" означает N-трет-бутоксикарбонил, "Bn" означает бензил, "Bu" означает бутил, "nBu" означает нормальный бутил, "tBu" означает трет-бутил, "DBU" означает 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, "Cbz" означает бензилоксикарбонил, "DCM" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) означает метиленхлорид, "д.и." означает диастереомерный избыток, "DEA" означает диэтиламин, "DIPEA" означает диизопропилэтиламин, "DMA" означает N,N-диметилацетамид, "DME" означает 1,2-диметоксиэтан, "DMF" означает N,N-диметилформамид, "DMSO" означает диметилсульфоксид, "EDTA" означает этилендиаминтетрауксусную кислоту, "э.и." означает энантиомерный избыток, "Et" означает этил, "EtOAc" означает этилацетат, "EtOH" означает этанол, "HOAc" или "AcOH" означает уксусную кислоту, "i-Pr" или "Pr" означает изопропил, "IPA" означает изопропиловый спирт, "LAN" означает алюмогидрид лития, "LHMDS" означает гексаметилдисилазид лития (бис(триметилсилил)амид лития), "mCPBA" означает мета-хлорпероксибензойную кислоту, "Me" означает метил, "MeOH" означает метанол, "МС" означает масс-спектрометрию, "MTBE" означает метил-трет-бутиловый эфир, "NCS" означает N-хлорсукцинимид, "Ph" означает фенил, "TBHP" означает трет-бутилгидропероксид, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "THF" означает тетрагидрофуран, "SFC" означает сверхкритическую флюидную хроматографию, "ТСХ" означает тонкослойную хроматографию, "Rf" означает удерживаемая фракция, "~" означает примерно, "rt" означает время удерживания, "ч" означает часы, "мин" означает минуты, "эквив." означает эквиваленты, "насыщ." означает насыщенный.

Схема I.



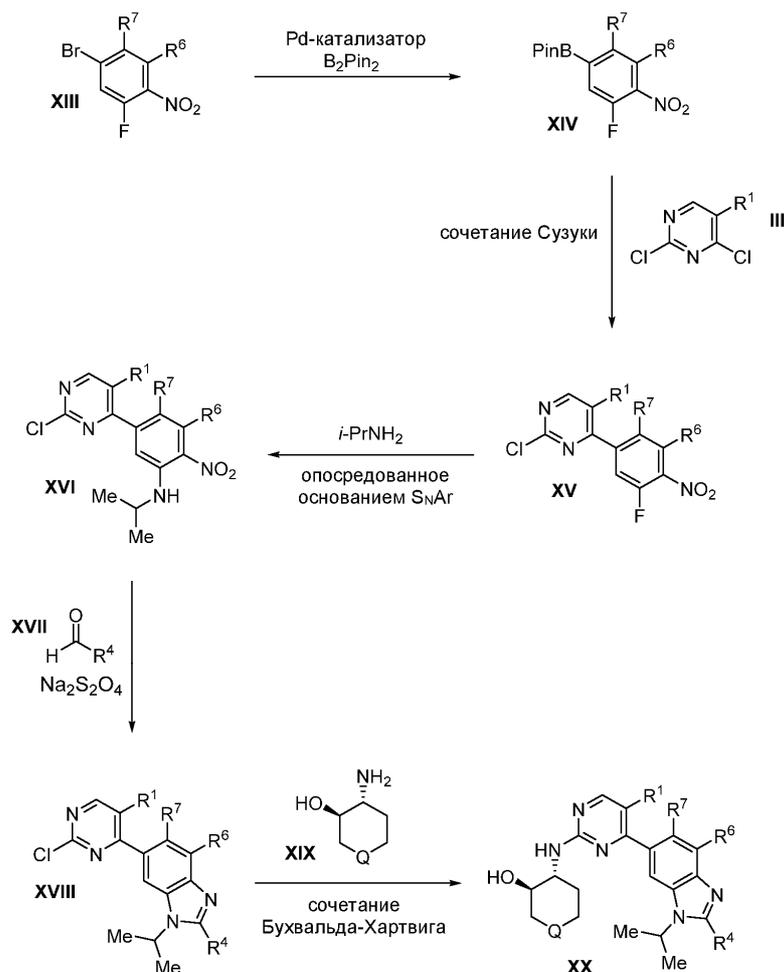
Как показано на схеме I, соединение, такое как соединение I (закупленное или синтезированное), можно борировать с помощью B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> в присутствии подходящей каталитической системы (такой как PdCl<sub>2</sub>(dppf) или Pd(OAc)<sub>2</sub> плюс PCy<sub>3</sub>) с подходящим основанием (таким как KOAc) в соответствующем растворителе (таком как 1,4-диоксан или DMSO) с получением соединения, такого как соединение II. Соединение, такое как соединение II, может быть образовано и подвергнуто взаимодействию in-situ. Альтернативно, соединение, такое как соединение II, может быть выделено перед последующими взаимодействиями с получением соответствующей бороновой кислоты или BPin (бис(пинаcolato)дибор) сложного эфира. Соединение, такое как соединение II, может быть подвергнуто арилированию арилхлоридом, таким как соединение III, в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки в присутствии подходящего катализатора (такого как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> или PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) с подходящим основанием (таким как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) в соответствующем растворителе (таком как DMSO или 1,4-диоксан) с получением соединения, такого как соединение IV. Соединение, такое как соединение IV, может быть подвергнуто сочетанию с амином, таким как соединение V, с получением соединения, такого как соединение VI, в условиях стандартного нуклеофильного ароматического замещения (S<sub>N</sub>Ar) в присутствии подходящего основания (такого как DIPEA) в соответствующем растворителе (таком как DMSO). Альтернативно, соединение, такое как соединение IV, может быть подвергнуто сочетанию с амином, таким как соединение V, с получением соединения, такого как соединение VI, в стандартных условиях сочетания Бухвальда-Хартвига в присутствии подходящей каталитической системы (такой как Pd(OAc)<sub>2</sub> плюс гас-BINAP или комплекс хлор-2-(диметиламинометил)-ферроцен-1-ил-(динорборнилфосфин)палладий) с подходящим основанием (таким как CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) в соответствующем растворителе (таком как THF или 1,4-диоксан). В некоторых случаях соединение, такое как соединение VI, может содержать защитные группы, которые могут быть удалены посредством дополнительной стадии в последовательности синтеза при использовании условий, известных в данной области техники (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981 или Protecting groups, 10 Georg Thieme Verlag, 1994). Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация или обращено-фазовая SFC или HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография). При необходимости разделение энантимеров соединения VI может быть проведено стандартными методами, известными в данной области техники, такими как хиральная SFC или HPLC, с получением отдельных энантимеров. Переменные радикалы Q, U, V, X, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>9</sup> являются такими, как определено здесь в воплощениях, схемах, примерах и формуле изобретения.

Схема II.



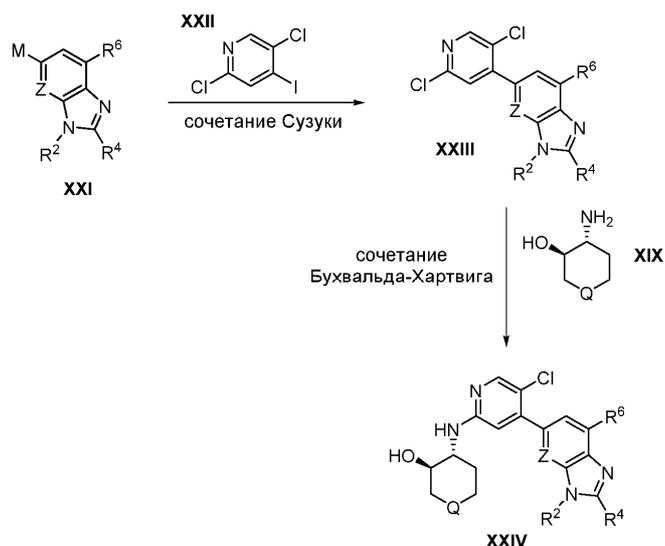
Как показано на схеме II, соединение, такое как соединение VII (полученное, как показано на схеме I), может быть подвергнуто сочетанию с арилхлоридом, таким как соединение VIII, в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки с подходящей каталитической системой (такой как Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>) с подходящим основанием (таким как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) в соответствующем растворителе (таком как 1,4-диоксан) с получением соединения, такого как соединение IX. Соединение, такое как соединение IX, может быть окислено подходящим окислителем (таким как оксон) с получением соединения, такого как соединение X. Соединение, такое как соединение X, может быть подвергнуто сочетанию с амином, таким как соединение XI, в стандартных условиях S<sub>N</sub>Ar в присутствии подходящего основания (такого как Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) в соответствующем растворителе (таком как THF) с получением соединения, такого как соединение XII. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация или обращено-фазовая SFC или HPLC. Переменные радикалы R<sup>1</sup> и R<sup>4</sup> являются такими, как определено здесь в воплощениях, схемах, примерах и формуле изобретения.

Схема III.



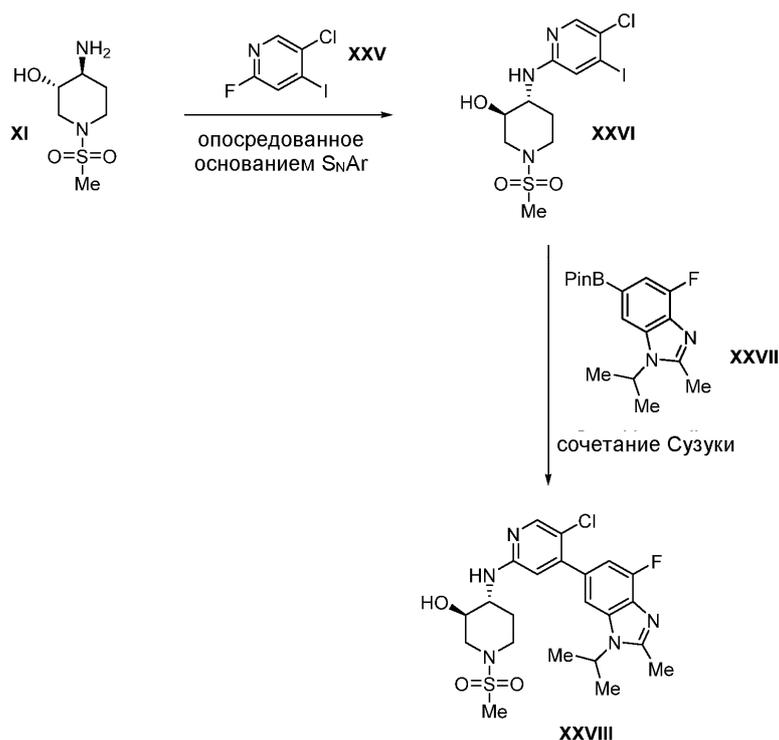
Как показано на схеме III, арилбромид, такой как соединение XIII, может быть превращен в сложный боронатный эфир, такой как соединение XIV, с помощью  $\text{B}_2\text{Pin}_2$  в присутствии подходящего катализатора (такого как  $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{dppf})$ ) с подходящим основанием (таким как  $\text{KOAc}$ ) в соответствующем растворителе (таком как 1,4-диоксан). Соединение, такое как соединение XIV, может быть образовано и использовано *in-situ* или выделено с получением соответствующего боронатного эфира. Соединение, такое как соединение XIV, может быть подвергнуто сочетанию с арилхлоридом, таким как соединение III, в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки с подходящим катализатором (таким как  $\text{PdCh}(\text{PPh}_3)_2$ ) и подходящим основанием (таким как  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) в соответствующем растворителе (таком как 1,4-диоксан) с получением соединения, такого как соединение XV. Соединение, такое как соединение XV, может быть превращено в соединение, такое как соединение XVI, в присутствии избытка  $i\text{-PrNH}_2$  в соответствующем растворителе (таком как  $\text{DMSO}$ ). Соединение, такое как соединение XVI, может быть циклизовано с альдегидом, таким как соединение XVII, в присутствии подходящего восстановителя (такого как  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) в соответствующем растворителе (таком как  $\text{EtOH}$ ) с получением соединения, такого как соединение XVIII. Соединение, такое как соединение XVIII, может быть подвергнуто сочетанию с амином, таким как соединение XIX, в стандартных условиях сочетания Бухвальда-Хартвига в присутствии подходящей каталитической системы (такой как  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  плюс *rac*-BINAP) и подходящего основания (такого как  $\text{CS}_2\text{CO}_3$ ) в соответствующей системе растворителей (такой как 1,4-диоксан или THF) с получением соединения, такого как соединение XX. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация или обращено-фазовая SFC или HPLC. Переменные радикалы Q,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  являются такими, как определено здесь в воплощениях, схемах, примерах и формуле изобретения.

Схема IV.



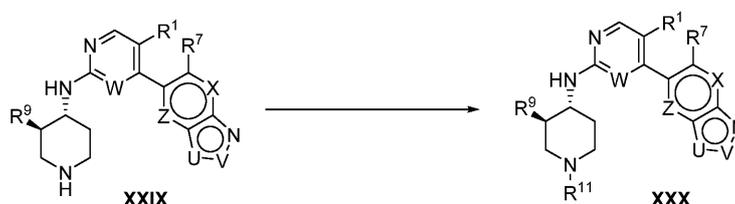
Как показано на схеме IV, соединение, такое как соединение XXI (полученное, как показано на схеме I), может быть подвергнуто сочетанию с арилхлоридом, таким как соединение XXII, в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки с подходящим катализатором (таким как  $\text{PdCh}(\text{PPh}_3)_2$ ) и подходящим основанием (таким как  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) в соответствующем растворителе (таком как 1,4-диоксан) с получением соединения, такого как соединение XXIII. Соединение, такое как соединение XXIII, может быть подвергнуто сочетанию с амином, таким как соединение XIX, в стандартных условиях сочетания Бухвальда-Хартвига с подходящей палладиевой каталитической системой (такой как Brettphos-Pd-G3 или  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  плюс гас-BINAP) с подходящим основанием (таким как трет-БуONa,  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  или фосфазен  $\text{P}_2\text{-Et}$ ) в соответствующем растворителе (таком как 1,4-диоксан или PhMe (толуол)) с получением соединения, такого как соединение XXIV. В некоторых случаях соединение, такое как соединение XXIV, может содержать защитные группы, которые могут быть удалены посредством дополнительной стадии в последовательности синтеза с использованием условий, известных в данной области техники (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981 или Protecting groups, 10 Georg Thieme Verlag, 1994). Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация или обращено-фазовая SFC или HPLC. Переменные радикалы Q, Z,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^6$  являются такими, как определено здесь в воплощениях, схемах, примерах и формуле изобретения.

Схема V.



Как показано на схеме V, амин, такой как соединение XI, может быть подвергнут сочетанию с арилфторидом, таким как соединение XXV, с получением соединения, такого как соединение XXVI, в стандартных условиях  $S_NAr$  с подходящим основанием (таким как DIPEA) в соответствующем растворителе (таком как DMSO). Соединение, такое как соединение XXVI, может быть подвергнуто сочетанию с соединением, таким как соединение XXVII (полученным, как показано на схеме I), в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки с подходящим катализатором (таким как  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ) с подходящим основанием (таким как  $Na_2CO_3$ ) в соответствующем растворителе (таком как 1,4-диоксан) с получением соединения, такого как соединение XXVIII. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация или обращено-фазовая SFC или HPLC.

Схема VI.



Как показано на схеме VI, соединение, такое как соединение XXIX (полученное, как показано на схеме I или схеме IV), может быть превращено в соединение, такое как соединение XXX, в различных условиях, хорошо известных в данной области техники, включая:

I. Образование карбамата с помощью хлорформиата в присутствии подходящего основания (такого как  $NEt_3$ ) в соответствующем растворителе (таком как DCM) с получением соединения, такого как соединение XXX, где  $R^{11}$  представляет собой  $CO_2R^{17}$ .

II. Образование третичного амина в присутствии альдегида в стандартных условиях восстановительного аминирования с подходящим восстановителем (таким как  $NaBH_3CN$ ) в подходящем растворителе (таком как MeOH) или алкилирование алкилгалогенидом с подходящим основанием (таким как  $NaHCO_3$ ) в соответствующем растворителе (таком как EtOAc) с получением соединения, такого как соединение XXX, где  $R^{11}$  представляет собой  $C_1-C_2$ алкил.

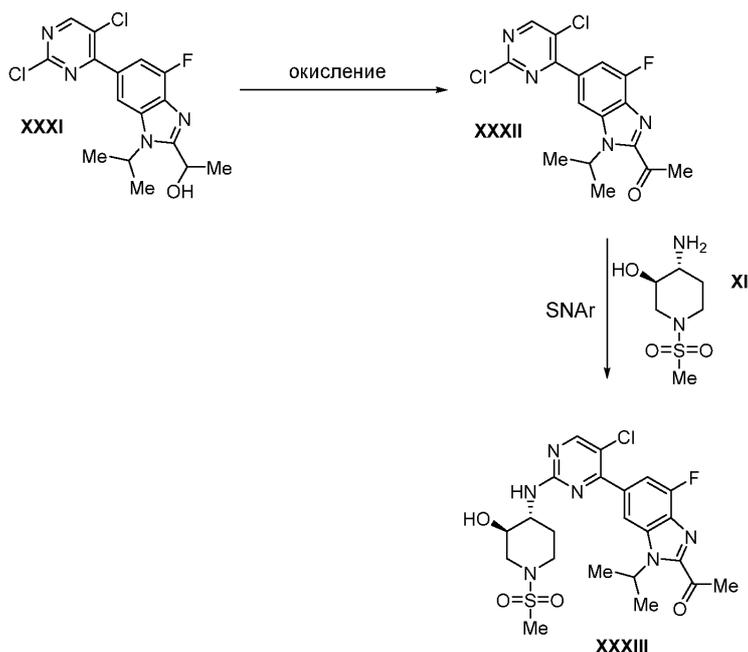
III. Образование сульфонамида с помощью сульфонила хлорида в присутствии подходящего основания (такого как  $NaHCO_3$ ) в соответствующем растворителе (таком как EtOAc) с получением соединения, такого как соединение XXX, где  $R^{11}$  представляет собой  $SO_2R^{14}$ .

IV. Образование амида посредством ацилирования ангидридом в присутствии подходящего основания (такого как TEA) в соответствующем растворителе (таком как DCM) или карбоновой кислотой в присутствии подходящего агента сочетания (такого как HATU (1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат) или EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид)) и подходящего основания (такого как DIPEA) в соответствующем растворителе (таком как DCM или DMF) с получением соединения, такого как соединение XXX, где  $R^{11}$  представляет собой  $COR^{17}$ .

В некоторых случаях соединение, такое как соединение XXX, может содержать защитные группы, которые могут быть удалены посредством дополнительной стадии в последовательности синтеза при использовании условий, известных в данной области техники (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981 или Protecting groups, 10 Georg Thieme Verlag, 1994). Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация или обращено-фазовая SFC или HPLC. При необходимости, разделение энантиомеров соединения XXX может быть проведено стандартными методами, известными в данной области техники, такими как хиральная SFC или HPLC с получением отдельных энантиомеров.

Переменные радикалы U, V, W, X, Z,  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{17}$  являются такими, как определено здесь в воплощениях, схемах, примерах и формуле изобретения.

Схема VII.



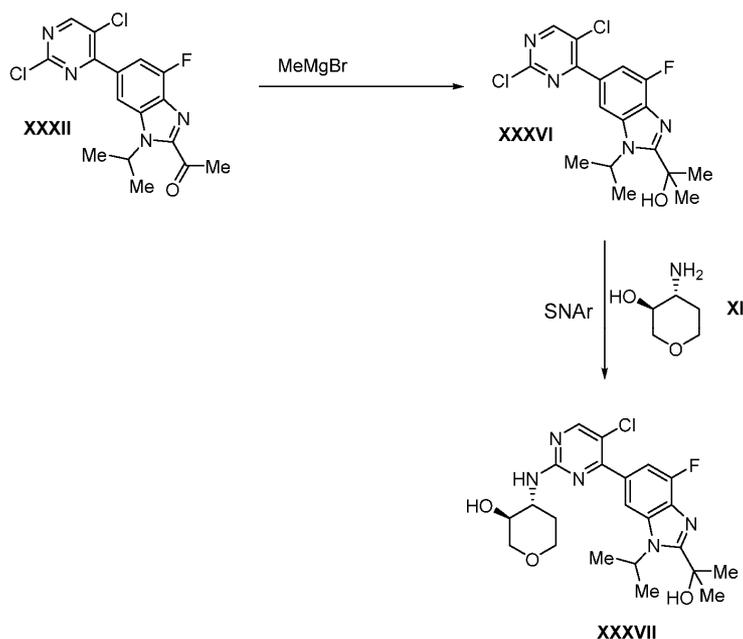
Как показано на схеме VII, соединение, такое как соединение XXXI (полученное, как показано на схеме I), может быть окислено подходящим окислителем (таким как  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$  (пиридин) или TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил)/NaClO) в соответствующем растворителе (таком как  $\text{CHCl}_3$  или DCM) с получением соединения, такого как соединение XXXII. Соединение, такое как соединение XXXII, может быть подвергнуто сочетанию с амином, таким как соединение XI, в стандартных условиях  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  в присутствии подходящего основания (такого как DIPEA) в соответствующем растворителе (таком как DMSO) с получением соединения, такого как соединение XXXIII. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация или обращено-фазовая SFC или HPLC.

Схема VIII.



Как показано на схеме VIII, соединение, такое как соединение XXXIV (полученное, как показано на схеме I), может быть превращено в соединение, такое как соединение XXXV, посредством окисления подходящим окислителем (таким как  $\text{MnO}_2$ ) в соответствующем растворителе (таком как MeOH) с последующим восстановительным аминированием в присутствии амина подходящим восстановителем (таким как  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) в соответствующем растворителе (таком как MeCN). Альтернативно, соединение, такое как соединение XXXIV, может быть активировано посредством обработки метансульфонилхлоридом в присутствии подходящего основания (такого как TEA) в соответствующем растворителе (таком как DCM). Последующее замещение мезилата амином в присутствии NaI и подходящего основания (такого как DIPEA) в соответствующем растворителе (таком как MeCN) может давать соединение, такое как соединение XXXV. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация или обращено-фазовая SFC или HPLC. Переменные радикалы Q,  $\text{R}^{22}$  и  $\text{R}^{23}$  являются такими, как определено здесь в воплощениях, схемах, примерах и формуле изобретения.

Схема IX.

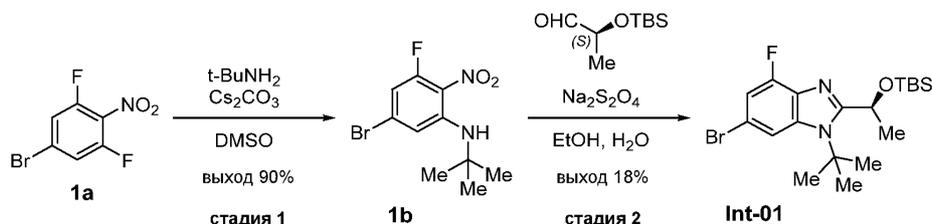


Как показано на схеме IX, кетон, такой как соединение XXXII (полученное, как показано на схеме VII), может быть обработан реактивом Гриньяра (таким как MeMgBr) в соответствующем растворителе (таком как THF) с получением соединения, такого как соединение XXXVI. Соединение, такое как соединение XXXVI, может быть подвергнуто сочетанию с амином, таким как соединение XI, в стандартных условиях S<sub>N</sub>Ar в присутствии подходящего основания (такого как DIPEA) в соответствующем растворителе (таком как DMSO) с получением соединения, такого как соединение XXXVII. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация или обращено-фазовая SFC или HPLC.

Получение промежуточных соединений.

Получение (1S)-1-(6-бром-1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-2-ил)этан-1-ола (Int-01) согласно схеме 1.

Схема 1.



Стадия 1: синтез 6-бром-N-трет-бутил-3-фтор-2-нитроанилина (1b).

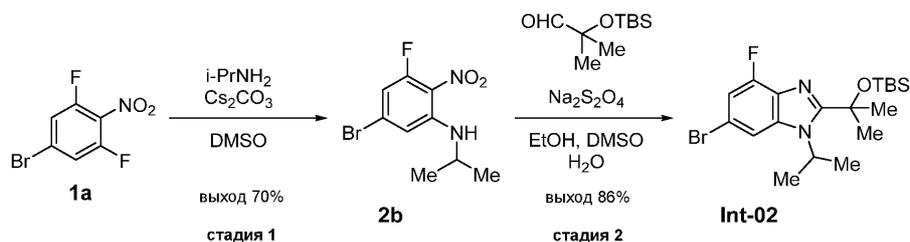
К раствору 5-бром-1,3-дифтор-2-нитробензола (1a) (5,0 г; 21,0 ммоль) в DMSO (40,0 мл) добавляли 2-метилпропан-2-амин (1,54 г; 21,0 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,7 г; 42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир) показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, SiO<sub>2</sub>, 0-10% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-N-трет-бутил-3-фтор-2-нитроанилина (1b) (5,5 г; выход 90%) в виде красного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.13-7.01 (m, 2H), 6.94 (dd, J=1,9, 11,1 Гц, 1H), 1.40 (s, 9H).

Стадия 2: синтез (1S)-1-(6-бром-1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-2-ил)этан-1-ола (Int-01).

К раствору 5-бром-N-трет-бутил-3-фтор-2-нитроанилина (1b) (1,5 г; 5,2 ммоль) и (2S)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]пропанала (1,94 г; 10,3 ммоль) в EtOH (30,0 мл) и DMSO (7,5 мл) добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (4,5 г; 25,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ (EtOAc) показал израсходование исходного вещества. Добавляли EtOAc (10 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 12 г SiO<sub>2</sub>, 0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением (1S)-1-(6-бром-1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-2-ил)этан-1-ола (Int-01) (400 мг; выход 18%) в виде желтого масла, m/z (ESI (ионизация электрораспылением)) для (C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>BrFN<sub>2</sub>OSi) 431,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 6-бром-2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропан-2-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-02) согласно схеме 2.

Схема 2.



Стадия 1: синтез 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (2b).

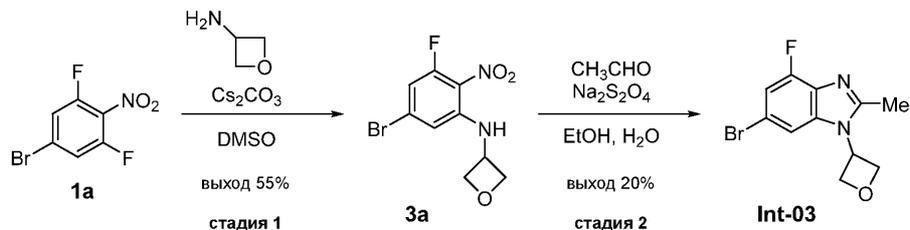
Раствор 5-бром-1,3-дифтор-2-нитробензола (1a) (25,0 г; 105 ммоль) и изопропиламина (8,95 мл; 105 ммоль) в DMSO (525 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 суток, после чего смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-30% EtOAc/гептаны) с получением 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (2b) (20,3 г; выход 70%) в виде красного/оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.07-6.98 (m, 2H), 6.89 (dd, J=2,0, 11,1 Гц, 1H), 3.88 (dd, J=6,4, 13,9 Гц, 1H), 1.26-1.13 (m, 6H). m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 278,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 6-бром-2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропан-2-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-02).

К раствору 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (2b) (1,0 г; 3,2 ммоль) и 2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-метилпропаналя (655 мг; 3,2 ммоль) в EtOH (8,0 мл) и DMSO (2,0 мл) добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (2,82 г; 16,2 ммоль). Суспензию перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Анализ LCMS (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (150 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage, 40 г SiO<sub>2</sub>, EtOAc/петролейный эфир, 1/10) с получением 6-бром-2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропан-2-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-02) (1,2 г; выход 86%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.09 (dd, J=1,5, 9,7 Гц, 1H), 5.62 (td, J=7,0, 14,0 Гц, 1H), 1.85 (s, 6H), 1.71-1.60 (m, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.21-0.17 (m, 6H).

Получение 6-бром-4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазола (Int-03) согласно схеме 3.

Схема 3.



Стадия 1: синтез N-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)оксетан-3-амина (3a).

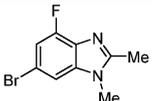
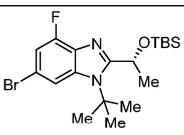
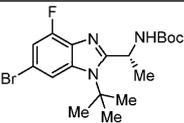
К раствору 5-бром-1,3-дифтор-2-нитробензола (1,5 г; 6,3 ммоль) (1a) в DMSO (15,0 мл) добавляли оксетан-3-амин (507 мг; 6,93 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,46 г; 7,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ ТСХ (EtOAc/петролейный эфир, 1/4) показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли рассолом (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, SiO<sub>2</sub>, 0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением N-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)оксетан-3-амина (3a) (1,0 г; выход 55%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59 (br d, J=5,3 Гц, 1H), 7.04 (dd, J=1,8, 10,8 Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.87-4.81 (m, 2H), 4.80-4.71 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 2H).

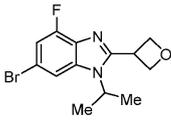
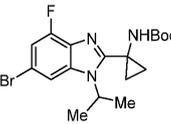
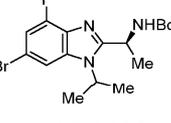
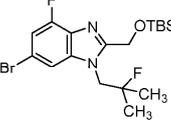
Стадия 2: синтез 6-бром-4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазола (Int-03).

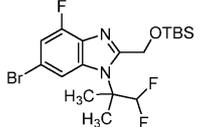
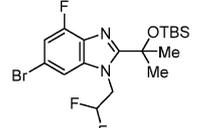
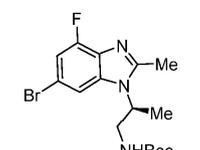
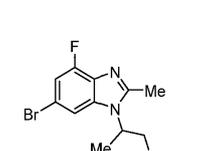
К раствору N-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)оксетан-3-амина (3a) (500 мг; 1,72 ммоль) в EtOH (16,0 мл) и H<sub>2</sub>O (4,0 мл) добавляли ацетальдегид (2,0 мл; 8,6 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (1,5 г; 8,6 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и перемешивали при 80°C при микроволновом излучении в течение 10 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества. Раствор охлаждали и распределяли между EtOAc (40 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл). Объединенные слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением 6-бром-4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазола (Int-03) (100 мг; 20% выход) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 (s, 1H), 7.34 (br d, J=10,0

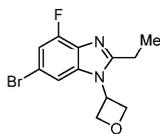
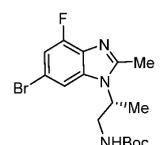
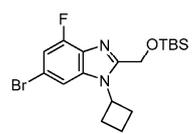
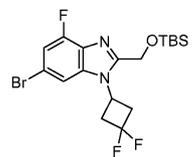
Гц, 1H), 5.66 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 5.11 (br t, J=7,7 Гц, 2H), 5.03-4.88 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).  $m/z$  (ESI+) для (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>O) 284,9 (M+H).

Промежуточные соединения в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза (1S)-1-(6-бром-1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-2-ил)этан-1-ола (Int-01), 6-бром-2-(2-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пропан-2-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-02) и 6-бром-4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазола (Int-03). Следующие промежуточные соединения были синтезированы с некритичными изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер соединения	Структура/Наименование согласно IUPAC	Аналитические данные
Int-04	 6-бром-4-фтор-1,2-диметил-1H-бензимидазол	$m/z$ (ESI+) для (C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> BrFN <sub>2</sub> ) 242,6 (M+H) <sup>+</sup>
Int-05	 6-бром-1-трет-бутил-2-[(1R)-1-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-этил]-4-фтор-1H-бензимидазол	$m/z$ (ESI+) для (C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> BrFN <sub>2</sub> OSi) 430,9 (M+H) <sup>+</sup>
Int-06	 трет-бутил-[(1R)-1-(6-бром-1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-2-ил)этил]карбамат	$m/z$ (ESI+) для (C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ), 415,9 (M+H) <sup>+</sup>

<b>Int-07</b>	 <p>6-бром-4-фтор-2-(оксетан-3-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.79 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7.30 (dd, $J=1,5, 10,1$ Гц, 1H), 5.01-4.91 (m, 4H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 1.49 (d, $J=7,0$ Гц, 6H); $m/z$ (ESI+) для ( $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2\text{O}$ ) 324,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>
<b>Int-08</b>	 <p><i>tert</i>-бутил-{1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]циклопропил} карбамат</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.16 (br s, 1H), 7.49 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7.09 (dd, $J=1,5, 9,5$ Гц, 1H), 5.84 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.39 (s, 9H); $m/z$ (ESI+) для ( $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrFN}_3\text{O}_2$ ) 357,9 ( $\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>
<b>Int-09</b>	 <p><i>tert</i>-бутил-{(1<i>S</i>)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этил} карбамат</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.58 (s, 1H), 7.49 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7.12 (dd, $J=9,7, 1,5$ Гц, 1H), 5.24-5.03 (m, 1H), 4.86 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 1.66-1.57 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (d, $J=7,4$ Гц, 3H)
<b>Int-10</b>	 <p>6-бром-2-({<i>tert</i>-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропил)-1H-бензимидазол</p>	$m/z$ (ESI+) для ( $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{OSi}$ ) 433,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>

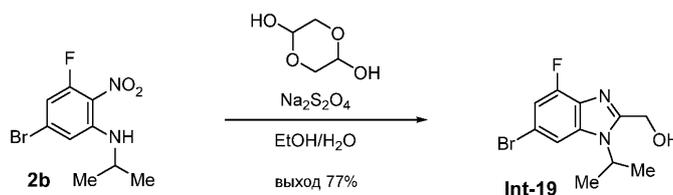
<b>Int-11</b>	 <p>6-бром-2-({<i>tert</i>-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-4-фтор-1<i>H</i>-бензимидазол</p>	$m/z$ (ESI <sup>+</sup> ) для (C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OSi) 451,2 (M+H) <sup>+</sup>
<b>Int-12</b>	 <p>6-бром-2-((<i>tert</i>-бутил(диметил)силил]окси}пропан-2-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-4-фтор-1<i>H</i>-бензимидазол</p>	$m/z$ (ESI <sup>+</sup> ) для (C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OSi) 450,8 (M+H) <sup>+</sup>
<b>Int-13</b>	 <p><i>tert</i>-бутил-[(2<i>S</i>)-2-(6-бром-4-фтор-2-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-1-ил)пропил]карбамат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.32 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> =9,6, 1,5 Гц, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.70 (dt, <i>J</i> =11,5, 6,2 Гц, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H), 1.41 (s, 9H); $m/z$ (ESI <sup>+</sup> ) для (C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) 387,9 (M+H) <sup>+</sup>
<b>Int-14</b>	 <p>6-бром-4-фтор-1-(1-метоксипропан-2-ил)-2-метил-1<i>H</i>-бензимидазол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.75 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> =1,5, 10,1 Гц, 1H), 4.78 (ddd, <i>J</i> =4,6, 7,1, 8,9 Гц, 1H), 3.86 (dd, <i>J</i> =9,2, 10,4 Гц, 1H), 3.62 (dd, <i>J</i> =4,5, 10,5 Гц, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 3H); $m/z$ (APCI <sup>+</sup> (химическая

		ионизация при атмосферном давлении)) для (C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> BrFN <sub>2</sub> O) 301,0, 303,0 (M+H) <sup>+</sup>
<b>Int-15</b>	 6-бром-2-этил-4-фтор-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазол	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.97 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> =10,2, 1,6 Гц, 1H), 5.77-5.53 (m, 1H), 5.12 (t, <i>J</i> =7,7 Гц, 2H), 4.98 (dd, <i>J</i> =7,8, 5,3 Гц, 2H), 2.88 (q, <i>J</i> =7,5 Гц, 2H), 1.29 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H); <i>m/z</i> (APCI <sup>+</sup> ) для (C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrFN <sub>2</sub> O) 298,9 (M+H) <sup>+</sup>
<b>Int-16</b>	 <i>трет</i> -бутил-[(2 <i>R</i> )-2-(6-бром-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пропил]карбамат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.77-7.53 (m, 1H), 7.21 (br d, <i>J</i> =10,0 Гц, 1H), 7.09-6.92 (m, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> =2,0, 7,0 Гц, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.83-3.60 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 5H), 1.32-1.20 (m, 8H); <i>m/z</i> (ESI <sup>+</sup> ) для (C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) 387,9 (M+H) <sup>+</sup>
<b>Int-17</b>	 (6-бром-1-циклобутил-4-фтор-1H-бензимидазол-2-ил)метанол	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.63 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> =1,5, 9,6 Гц, 1H), 5.31-5.12 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.65-2.49 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 2H), 0.92-0.90 (m, 9H), 0.10-0.07 (m, 6H); <i>m/z</i> (ESI <sup>+</sup> ) для (C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> BrFN <sub>2</sub> OSi) 414,8 (M+H) <sup>+</sup>
<b>Int-18</b>	 6-бром-2-({ <i>трет</i> -бутил(диметил)силлил}окси)метил-1-(3,3-дифторциклобутил)-4-фтор-1H-бензимидазол	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.51 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> =1,5, 9,5 Гц, 1H), 5.27 (dquin, <i>J</i> =3,7, 8,7 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.60-3.41 (m, 2H), 3.32-3.17 (m, 2H), 0.92-0.90
	6-бром-2-({ <i>трет</i> -бутил(диметил)силлил}окси)метил-1-(3,3-дифторциклобутил)-4-фтор-1H-бензимидазол	(m, 9H), 0.12-0.10 (m, 6H); <i>m/z</i> (ESI <sup>+</sup> ) для (C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OSi), (M+H) <sup>+</sup>

Получение [6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метанола (Int-19) согласно схеме

4.

Схема 4.

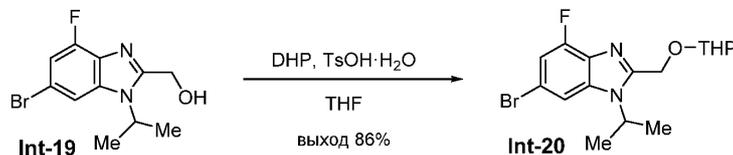


Смесь 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (2b) (994 мг; 3,59 ммоль), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3,12 г; 17,9 ммоль) и димера гликольальдегида (517 мг; 4,30 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O (4:1, 50 мл) перемешивали при 80°C в течение 21 часа. Смесь концентрировали и распределяли между H<sub>2</sub>O (100 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 40-100% EtOAc/гептаны) с полу-

чением [6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метанола (Int-19) (790 мг; выход 77%) в виде белого воскообразного твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7.28 (dd,  $J=10,1, 1,6$  Гц, 1H), 5.71 (t,  $J=5,8$  Гц, 1H), 4.95 (hept,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4.72 (d,  $J=5,7$  Гц, 2H), 1.56 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H);  $m/z$  (APCI+) для ( $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}$ ) 286,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Получение 6-бром-4-фтор-2-[[оксан-2-ил]окси]метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-20) согласно схеме 5.

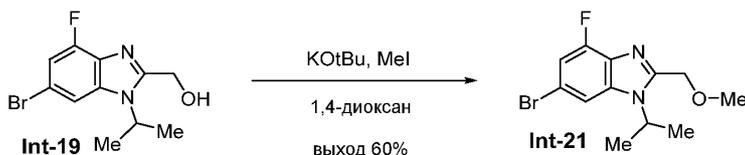
Схема 5.



Раствор [6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метанола (Int-19) (590 мг; 2,05 ммоль), 3,4-дигидро-2H-пирана (1,21 г; 1,3 мл; 14,4 ммоль) и моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (p-TSA) (35,4 мг; 0,205 ммоль) в THF (21 мл) перемешивали при температуре дефлегмации в течение 4 часов. Смесь концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 20-50% EtOAc/гептаны) с получением 6-бром-4-фтор-2-[[оксан-2-ил]окси]метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-20) (710 мг; выход 93%) в виде вязкого желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7.31 (dd,  $J=10,1, 1,5$  Гц, 1H), 4.95-4.85 (m, 2H), 4.77-4.72 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.58 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H), 1.55-1.45 (m, 4H);  $m/z$  (APCI+) для ( $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrFN}_2\text{O}_2$ ) 370,9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Получение 6-бром-4-фтор-2-(метоксиметил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-21) согласно схеме 6.

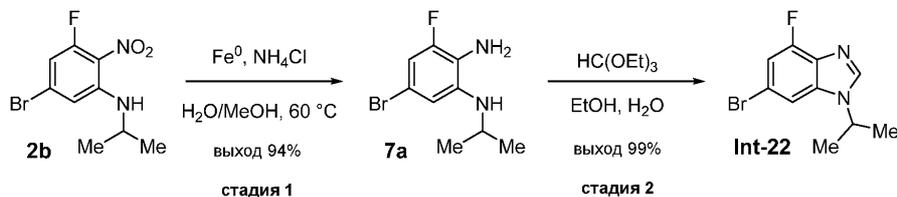
Схема 6.



К раствору [6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метанола (Int-19) (134 мг; 0,467 ммоль) в 1,4-диоксане (4,67 мл) добавляли KOtBu (25% в толуоле; 0,265 мл; 0,560 ммоль). К полученной темной реакционной смеси при 0°C добавляли MeI (66,2 мг; 0,029 мл; 0,467 ммоль). Через 15 минут анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и смесь экстрагировали DCM ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г  $\text{SiO}_2$ , 0-100% EtOAc/гептаны) с получением соединения (Int-21) (85 мг; выход 60%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J=1,47$  Гц, 1H), 7.12 (dd,  $J=9,54, 1,47$  Гц, 1H), 4.91 (dt,  $J=13,94, 6,97$  Гц, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.63 (d,  $J=6,97$  Гц, 6H).

Получение 6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-22) согласно схеме 7.

Схема 7.



Стадия 1: синтез 5-бром-3-фтор- $\text{N}^1$ -(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (7a).

К раствору 5-бром-3-фтор-2-нитро- $\text{N}$ -(пропан-2-ил)анилина (2b) (25,0 г; 90,2 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150 мл) и Fe (25,2 г; 451 ммоль). Реакционную суспензию нагревали до 60°C и перемешивали при этой температуре в течение 3 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества. Реакционную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали. Остаток помещали в EtOAc (200 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл). Объединенные водные промывки экстрагировали EtOAc ( $2 \times 200$  мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-3-фтор- $\text{N}^1$ -(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (7a) (21,0 г; выход 94%).  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrFN}_2$ ) 246,7 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

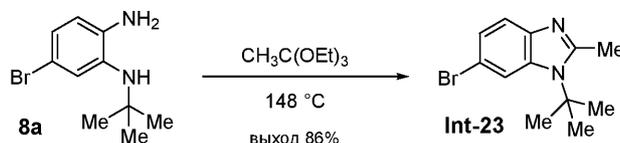
Стадия 2: синтез 6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-22).

Раствор 5-бром-3-фтор- $\text{N}^1$ -(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (7a) (3,86 г; 15,6 ммоль) в  $\text{HC(OEt)}_3$  (100 мл) перемешивали при 150°C в течение 15 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного

вещества с образованием требуемой массы продукта. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением 6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-22) (4,02 г; выход более 99%) в виде черного масла, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6.66 (dd,  $J=2,0, 10,0$  Гц, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 1.15 (d,  $J=6,2$  Гц, 6H);  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2$ ) 258,7 (M+H) $^+$ .

Получение 6-бром-1-трет-бутил-2-метил-1H-бензимидазола (Int-23) согласно схеме 8.

Схема 8.

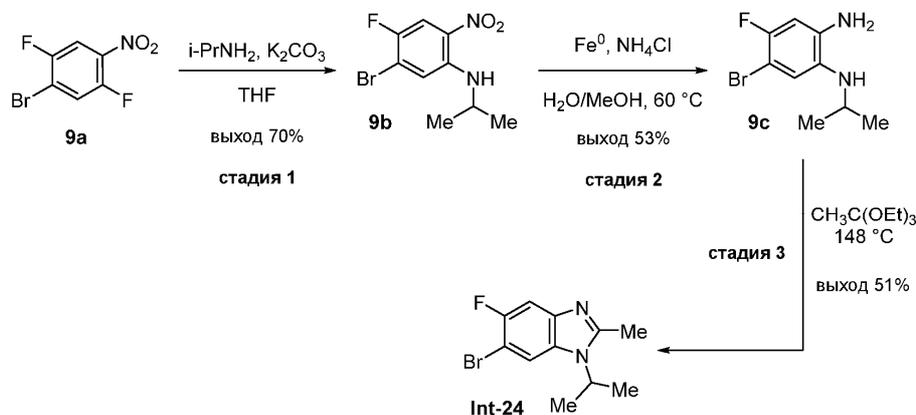


Синтез 6-бром-1-трет-бутил-2-метил-1H-бензимидазола (Int-23).

Смесь 4-бром- $N^2$ -трет-бутилбензол-1,2-диамина (8a) (1,3 г; 5,35 ммоль) и триэтилортоацетата (8,7 г; 53,5 ммоль) перемешивали при 148°C в течение 1 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (20 г  $\text{SiO}_2$ , 20% EtOAc/петролейный эфир) с получением 6-бром-1-трет-бутил-2-метил-1H-бензимидазола (Int-23) (1,23 г; выход 95%) в виде желтого масла,  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$ ) 268,7 (M+H) $^+$ .

Получение 6-бром-5-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-24) согласно схеме 9.

Схема 9.



Стадия 1: синтез 5-бром-4-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (9b).

К суспензии 1-бром-2,5-дифтор-4-нитробензола (9a) (1,0 г; 4,2 ммоль) в THF (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (581, 4,2 ммоль) и  $i\text{-PrNH}_2$  (248 мг; 4,2 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционный раствор разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г  $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-4-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (9b) (900 мг; выход 77%) в виде желтого твердого вещества,  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrFN}_2\text{O}_2$ ) 276,7 (M+H) $^+$ .

Стадия 2: синтез 5-бром-4-фтор-N $^1$ -(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (9c).

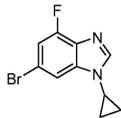
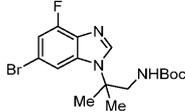
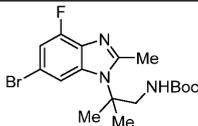
К раствору 5-бром-4-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (9b) (1,9 г; 6,9 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл) и  $\text{Fe}^0$  (1,9 г; 34,3 ммоль). Реакционную суспензию перемешивали при 60°C в течение 16 часов ночью. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOH (50 мл). Объединенный фильтрат разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г  $\text{SiO}_2$ , EtOAc/петролейный эфир, 1:2) с получением 5-бром-4-фтор-N $^1$ -(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (9c) (900 мг; выход 53%) в виде коричневой смолы,  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrFN}_2$ ) 246,7 (M+H) $^+$ .

Стадия 3: синтез 6-бром-5-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-24).

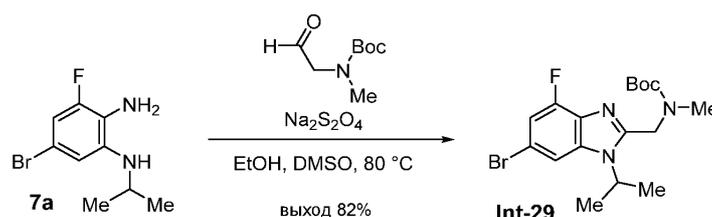
Смесь 5-бром-4-фтор-N $^1$ -(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (9c) (800 мг; 3,24 ммоль) и триэтилортоацетата (5,3 г; 32,4 ммоль) перемешивали при 148°C в течение 1 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемого продукта. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток объединяли с партией из параллельной реакции, проводимой в масштабе 100 мг, и очищали посредством флэш-хроматографии (20 г  $\text{SiO}_2$ , 100% EtOAc) с получением 6-бром-5-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-24) (500 мг; выход 51%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7.51 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4.74 (spt, J=6,9 Гц, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.53 (d, J=7,0 Гц, 6H); m/z (ESI+) для (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>) 270,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточные соединения в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-22), 6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-23) и 6-бром-5-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-24). Следующие промежуточные соединения были синтезированы с не критическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер соединения	Структура/Наименование согласно IUPAC	Аналитические данные
Int-25	 6-бром-4-фтор-1-(оксолан-3-ил)-1H-бензимидазол	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.34 (dd, J=10,3, 1,6 Гц, 1H), 5.30 (ddt, J=8,4, 5,8, 3,1 Гц, 1H), 4.13 (td, J=8,4, 6,0 Гц, 1H), 4.01 (dd, J=10,0, 2,6 Гц, 1H), 3.93 (dd, J=10,0, 5,6 Гц, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 1H); m/z (ESI+) для (C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrFN <sub>2</sub> O) 258,7 (M+H) <sup>+</sup>
Int-26	 6-бром-1-циклопропил-4-фтор-1H-бензимидазол	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.15 (dd, J=1,5, 9,8 Гц, 1H), 3.36 (td, J=3,5, 7,0 Гц, 1H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H); m/z (ESI+) для (C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> BrFN <sub>2</sub> ) 256,7 (M+H) <sup>+</sup>
Int-27	 трет-бутил-[2-(6-бром-4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-2-метилпропил]карбамат	m/z (ESI+) для (C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) 387,6 (M+H) <sup>+</sup>
Int-28	 трет-бутил-[2-(6-бром-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-2-метилпропил]карбамат	m/z (ESI+) для (C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) 400,0 (M+H) <sup>+</sup>

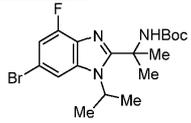
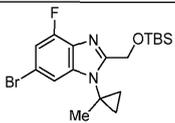
Получение трет-бутил-[[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил]метилкарбамата (Int-29) согласно схеме 10.  
Схема 10.



К раствору 5-бром-3-фтор-N<sup>1</sup>-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамин (7a) (300 мг; 1,2 ммоль) и трет-бутил-метил(2-оксоэтил)карбамата (421 мг; 2,43 ммоль) в EtOH (4,0 мл) и DMSO (1,0 мл) добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (1,1 г; 6,1 ммоль). Суспензию перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал

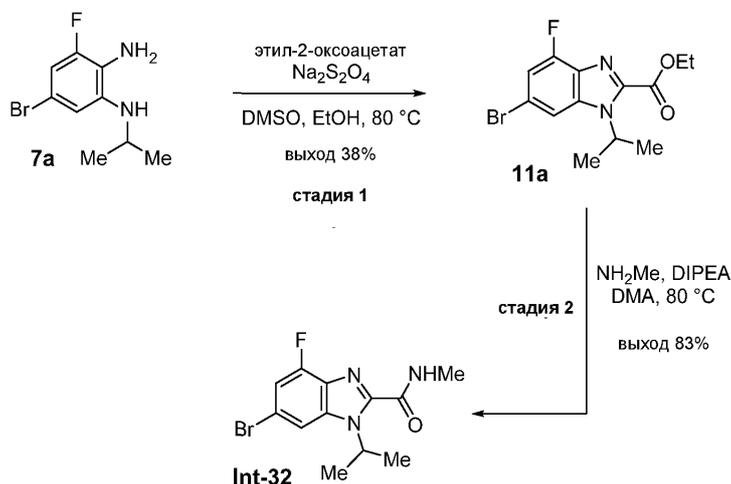
израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage, 20 г SiO<sub>2</sub>, 25% EtOAc/петролейный эфир) с получением трет-бутил-{{6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил}метил}метилкарбамата (Int-29) (400 мг; выход 82%) в виде желтого масла, m/z (ESI+) для (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 401,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточные соединения в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза трет-бутил-{{6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил}метил}метилкарбамата (Int-29). Следующие промежуточные соединения были синтезированы с незначительными изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер соединения	Структура/Наименование согласно IUPAC	Аналитические данные
Int-30	 трет-бутил-{{2-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ил}карбамат	m/z (ESI+) для (C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) 415,7 (M+H) <sup>+</sup>
Int-31	 6-бром-2-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-фтор-1-(1-метилциклопропил)-1H-бензимидазол	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.10 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.60 (s, 7H), 0.92 (s, 9H), 0.15 (s, 6H); m/z (ESI+) для (C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> BrFN <sub>2</sub> OSi) 414,9 (M+H) <sup>+</sup>

Получение 6-бром-4-фтор-N-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-карбоксамид (Int-32) согласно схеме 11.

Схема 11.



Стадия 1: синтез этил-6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-карбоксилата (11a).

К раствору 5-бром-3-фтор-N<sup>1</sup>-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (7a) (1,0 г; 4,05 ммоль) и этил-2-оксоацетата (1,65 г; 8,09 ммоль) в EtOH (20,0 мл) и DMSO (5,0 мл) добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3,5 г; 20,2 ммоль). Суспензию перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь разбавляли водой H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 25% EtOAc/гептаны) с получением этил-6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-карбоксилата (11a) (500 мг; выход 38%) в виде твердого вещества, m/z (ESI+) для (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 328,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 6-бром-4-фтор-N-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-карбоксамид (Int-32).

Смесь этил-6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-карбоксилата (11a) (200 мг; 0,608

ммоль), DIPEA (236 мг; 1,82 ммоль) и  $\text{MeNH}_2$  (22,6 мг; 0,729 ммоль) в DMA (8,0 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (15 мл) и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученное вещество объединяли с продуктом из параллельной реакции, проводимой с 48 мг этил-6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-карбоксилата, с получением 6-бром-4-фтор-N-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-карбоксамида (Int-32) (200 мг; выход 83%).  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrFN}_3\text{O}$ ) 313,7 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Получение 6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-карбоксамида (Int-33) согласно схеме 12.

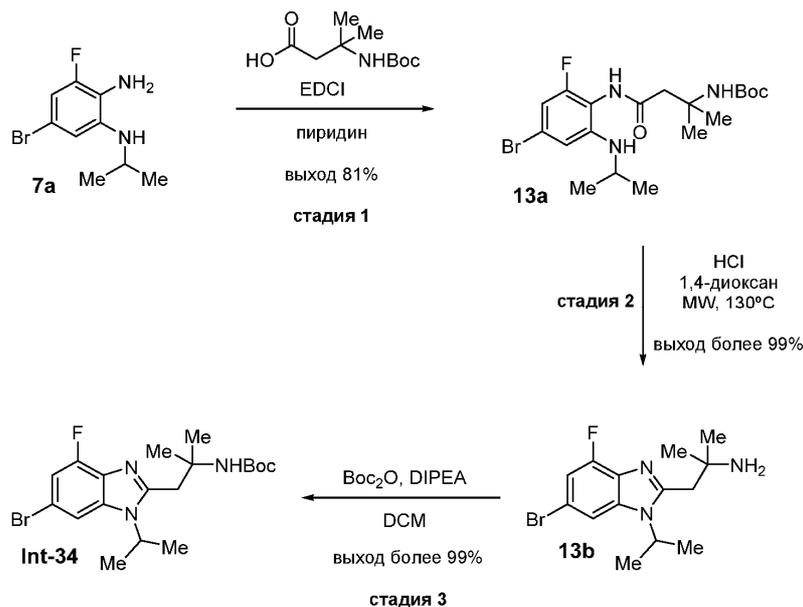
Схема 12.



Этил-6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-карбоксилат (11a) (200 мг; 0,608 ммоль) растворяли в растворе аммиака в  $\text{MeOH}$  (7,0 н; 15 мл) и перемешивали при  $85-90^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением соединения (Int-33) (190 мг; выход более 99%) в виде твердого вещества,  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrFN}_3\text{O}$ ) 299,7 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Получение трет-бутил-{1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-метилпропан-2-ил}карбамата (Int-34) согласно схеме 13.

Схема 13.



Стадия 1: синтез трет-бутил-(4-{4-бром-2-фтор-6-[(пропан-2-ил)амино]-анилино}-2-метил-4-оксобутан-2-ил)карбамата (13a).

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-фтор-N-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (7a) (1,1 г; 4,5 ммоль) в пиридине (10,0 мл) добавляли 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутановую кислоту (967 мг; 4,5 ммоль) и EDCI (1,7 г; 8,9 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 4 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Раствор разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г  $\text{SiO}_2$ , 0-50%  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир) с получением 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-метилпропан-2-амин (13a) (1,6 г; выход 81%) в виде белого твердого вещества,  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BrPN}_3\text{O}_3$ ) 446,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-метилпропан-2-амин (13b).

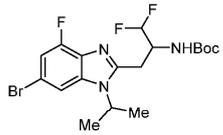
Это взаимодействие проводили в трех параллельных партиях. К твердому 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-метилпропан-2-амину (13a) (600 мг; 1,8 ммоль) добавляли раствор  $\text{HCl}$  (4,0 М в 1,4-диоксане; 10,0 мл). Смесь перемешивали при  $130^\circ\text{C}$  в течение 15 минут при микро-

волновом излучении. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Три порции реакционной смеси объединяли и концентрировали досуха. Остаток помещали в H<sub>2</sub>O (10 мл), и смесь подщелачивали NH<sub>4</sub>OH до pH примерно 9. Смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-метилпропан-2-амина (13b) (1,2 г; выход более 99%). m/z (ESI+) для (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrFN<sub>3</sub>) 329,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: синтез трет-бутил-{1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-метилпропан-2-ил}карбамата (Int-34).

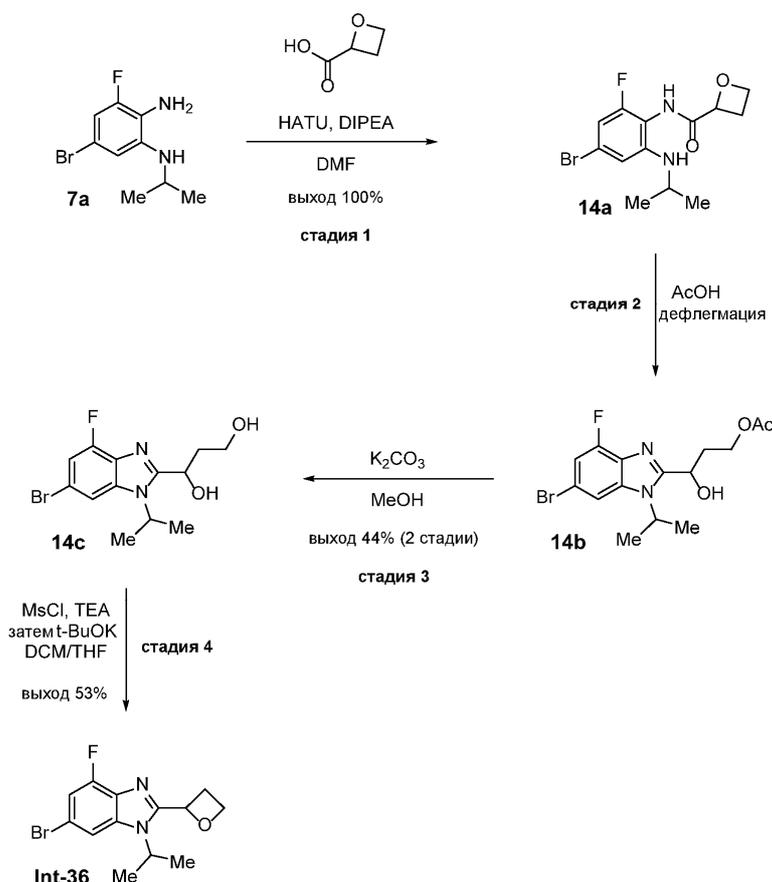
К раствору 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-метилпропан-2-амина (13b) (1,2 г; 3,7 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DIPEA (473 мг; 3,7 ммоль) и Boc<sub>2</sub>O (958 мг; 4,4 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (15 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 0-51% EtOAc/петролейный эфир) с получением трет-бутил-{1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-метилпропан-2-ил}карбамата (Int-34) (1,6 г; выход более 99%) в виде коричневого твердого вещества, m/z (ESI+) для (C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 430,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованным для синтеза трет-бутил-{1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2-метилпропан-2-ил}карбамата (Int-34). Следующее промежуточное соединение было синтезировано с не критическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер соединения	Структура/Наименование согласно IUPAC	Аналитические данные
Int-35	 <p>трет-бутил-{3-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-1,1-дифторпропан-2-ил}карбамат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.47 (s, 1H), 7.11 (dd, J=1,1, 9,6 Гц, 1H), 6.30-5.97 (m, 1H), 5.72 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 4.72-4.57 (m, 1H), 4.52-4.30 (m, 1H), 3.34-3.13 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.36 (s, 9H); m/z (ESI+) для (C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) 396,0 (M-tBu+H) <sup>+</sup>

Получение 6-бром-4-фтор-2-(оксетан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазола (Int-36) согласно схеме 14.

Схема 14.



Стадия 1: синтез N-{4-бром-2-фтор-6-[(пропан-2-ил)амино]фенил}оксетан-2-карбоксамид (14a).

К раствору 5-бром-3-фтор-N-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (7a) (1,0 г; 4,05 ммоль) в DMF (10,0 мл) добавляли оксетан-2-карбоновую кислоту (413 мг; 4,05 ммоль). Затем добавляли DIPEA (1,6 г; 12,1 ммоль) и HATU (2,3 г; 6,1 ммоль), и смесь перемешивали в течение 16 часов. Анализ ТСХ (25% EtOAc/петролейный эфир) показал израсходование исходного вещества. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток разбавляли насыщенным водным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл). Раствор экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением N-{4-бром-2-фтор-6-[(пропан-2-ил)амино]фенил}оксетан-2-карбоксамид (14a) (1,5 г; выход 100%), который переносили непосредственно на следующую стадию.

Стадия 2: синтез 3-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-3-гидроксипропилацетата (14b).

Коричневый раствор N-{4-бром-2-фтор-6-[(пропан-2-ил)амино]фенил}оксетан-2-карбоксамид (14a) (1,5 г; 4,5 ммоль) в AcOH (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 1,5 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием массы продукта. Смесь концентрировали досуха с получением 3-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-3-гидроксипропилацетата (14b) (1,5 г; выход 62%), который передавали непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки, m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 374,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: синтез 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-1,3-диола (14c).

К коричневому раствору 3-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-3-гидроксипропилацетата (14b) (1,5 г; 2,8 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием массы продукта. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage, 40 г SiO<sub>2</sub>, 0-30% MeOH/EtOAc) с получением 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-1,3-диола (14c) (660 мг; выход 44%, 2 стадии) в виде бледно-коричневого твердого вещества, m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 332,9 (M+H)<sup>+</sup>.

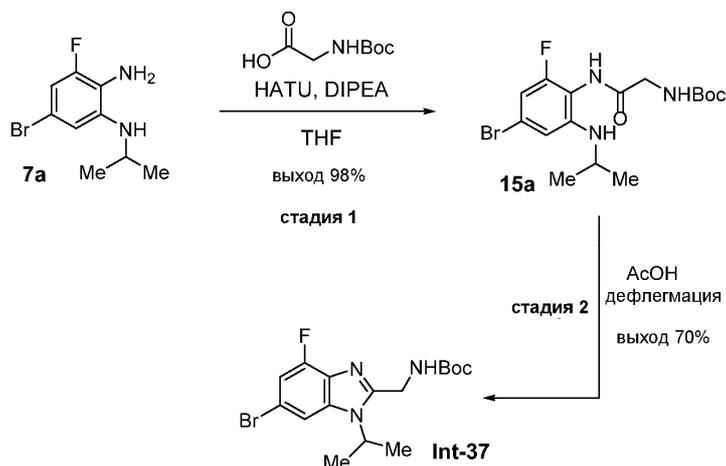
Стадия 4: синтез 6-бром-4-фтор-2-(оксетан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазола (Int-36).

К раствору 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-1,3-диола (14c) (600 мг; 1,81 ммоль) и TEA (275 мг; 2,72 ммоль) в DCM (5,0 мл) и THF (5,0 мл) при 0°C по каплям добавляли

раствор MsCl (208 мг; 7,25 ммоль) в DCM. Через 2 часа одной порцией добавляли твердый t-BuOK (813 мг; 7,25 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ ТСХ (EtOAc) показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage, EtOAc, Rf примерно 0,5) с получением 6-бром-4-фтор-2-(оксетан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-36) (300 мг; выход 53%) в виде коричневой смолы.

Получение 6-бром-4-фтор-2-(оксетан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-37) согласно схеме 15.

Схема 15.



Стадия 1: синтез трет-бутил-(2-{4-бром-2-фтор-6-[(пропан-2-ил)амино]анилино}-2-оксоэтил)карбамата (15a).

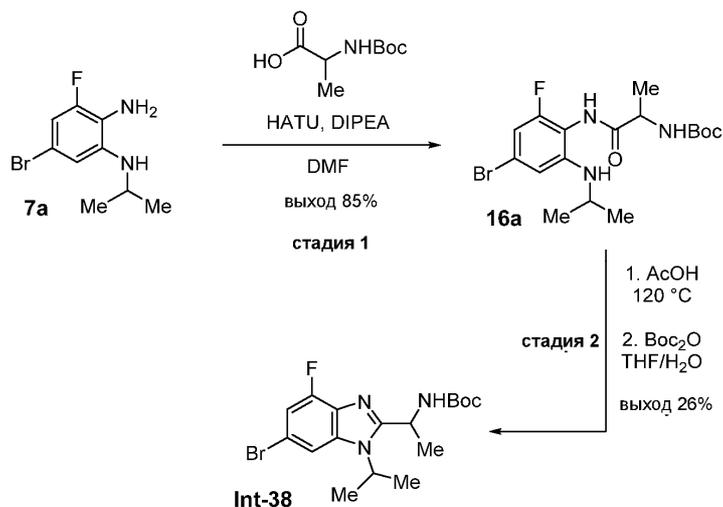
К раствору 5-бром-3-фтор-N<sup>1</sup>-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (7a) (504 мг; 2,4 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (393 мг; 2,2 ммоль) и HATU (1,2 г; 3,1 ммоль) в THF (10,0 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,72 мл; 4,1 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Анализ LCMS показал полный расход исходного вещества. Реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 12 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением трет-бутил-(2-{4-бром-2-фтор-6-[(пропан-2-ил)амино]анилино}-2-оксоэтил)карбамата (15a) (810 мг; выход 98%) в виде пенообразного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06 (s, 1H), 7.22 (t, J=5,4 Гц, 1H), 6.64 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.98 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3.68 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3.62 (dd, J=6,6, 13,8 Гц, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.13 (d, J=6,2 Гц, 6H); m/z (APCI+) для (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) 404,0, 406,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез трет-бутил-{{6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил}метил}карбамата (Int-37).

Раствор трет-бутил-(2-{4-бром-2-фтор-6-[(пропан-2-ил)амино]анилино}-2-оксоэтил)карбамата (15a) (809 мг; 2,0 ммоль) в AcOH (4,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 3,5 часа. Анализ LCMS показал некоторое количество оставшегося исходного вещества. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2,5 часов при 100°C. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 12 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/гептаны) с получением трет-бутил-{{6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил}метил}карбамата (Int-37) (547 мг; выход 70%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.28 (dd, J=1,3, 10,1 Гц, 1H), 4.97-4.78 (m, 1H), 4.45 (d, J=5,7 Гц, 2H), 1.53 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1.39 (s, 9H); m/z (APCI+) для (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 388,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение трет-бутил-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этил}карбамата (Int-38) согласно схеме 16.

Схема 16.



Стадия 1: синтез трет-бутил-(1-{4-бром-2-фтор-6-[(пропан-2-ил)амино]анилино}-1-оксопропан-2-ил)карбамата (16а).

К раствору 5-бром-3-фтор-N-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (7а) (900 мг; 3,2 ммоль) в DMF (8,0 мл) добавляли N-(трет-бутоксикарбонил)аланин, DIPEA (1,26 г; 9,7 ммоль) и HATU (1,85 г; 4,9 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 30-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением трет-бутил-(1-{4-бром-2-фтор-6-[(пропан-2-ил)амино]анилино}-1-оксопропан-2-ил)карбамата (16а) (1,14 г; выход 84%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: синтез трет-бутил-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этил}карбамата (Int-38).

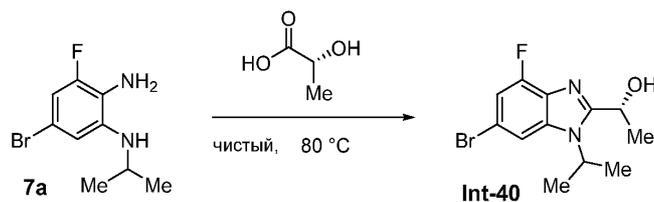
Смесь трет-бутил-(1-{4-бром-2-фтор-6-[(пропан-2-ил)амино]анилино}-1-оксопропан-2-ил)карбамата (16а) (4,4 г; 10,5 ммоль) в AcOH (20 мл) перемешивали при 120 °C в течение 2 часов. Раствор разбавляли EtOAc (50 мл) и экстрагировали H<sub>2</sub>O (50 мл). К водному раствору добавляли THF (100 мл) и Boc<sub>2</sub>O (1,09 г; 5,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ ТСХ показал израсходование промежуточного соединения. Раствор разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 25% EtOAc/петролейный эфир) с получением трет-бутил-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этил}карбамата (Int-38) (1,1 г; выход 26%) в виде смолистого твердого вещества, m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrPN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 401,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза трет-бутил-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этил}карбамата (Int-38). Следующее промежуточное соединение было синтезировано с не критическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер соединения	Структура/Наименование согласно IUPAC	Аналитические данные
Int-39	<p>трет-бутил-(1-{[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метил}циклопентил)карбамат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.41 (s, 1H), 7.02 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4.78 (p, J=7,0 Гц, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 1.89-1.59 (m, 8H), 1.54 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1.34 (br d, J=6,7 Гц, 9H); m/z (ESI <sup>+</sup> ) для (C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> BrFN <sub>2</sub> OSi) 454,1 (M+H) <sup>+</sup>

Получение (1R)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (Int-40) согласно схеме 17.

Схема 17.



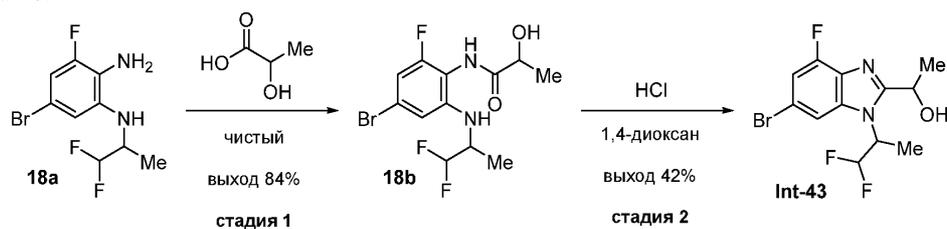
Смесь 5-бром-3-фтор-N<sup>1</sup>-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (7a) (5,74 г; 23,2 ммоль) и (2R)-2-гидроксипропионовой кислоты (17,4 г; 193 ммоль) перемешивали при 82°C в течение 44 часов. Темную, вязкую смесь осторожно добавляли к перемешиваемой смеси DCM (100 мл) и насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (250 мл) (выделение газа). Двухфазную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до прекращения выделения газа. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 20-80% МТВЕ/гептаны). Содержащие продукт фракции сначала дополнительно очищали посредством концентрирования до минимального объема. Полученный остаток растворяли в небольшом объеме МТВЕ, затем разбавляли равным объемом гептанов. Раствор обрабатывали ультразвуком, вызывая осаждение. Полученную суспензию концентрировали до тех пор, пока не оставалось лишь небольшое количество растворителя. Надосадочную жидкость декантировали. Твердые вещества промывали смесью 10% МТВЕ/гептаны, затем гептанами и затем сушили под вакуумом с получением (1R)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (Int-40) (4,97 г; выход 71%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.26 (dd, J=1,5, 10,1 Гц, 1H), 5.71 (d, J=6,5 Гц, 1H), 5.17-5.00 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 9H); m/z (APCI+) для (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub>O) 300,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточные соединения в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза (1R)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (Int-40). Следующие промежуточные соединения были синтезированы с не критическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер соединения	Структура/Наименование согласно IUPAC	Аналитические данные
Int-41	 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ол	m/z (APCI+) для (C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> BrFN <sub>2</sub> O) 302,7 (M+H) <sup>+</sup>
Int-42	 (1S)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ол	m/z (APCI+) для (C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> BrFN <sub>2</sub> O) 302,9 (M+H) <sup>+</sup>

Получение 1-[6-бром-1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-4-фтор-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (Int-43) согласно схеме 18.

Схема 18.



Стадия 1: синтез N-{4-бром-2-[(1,1-дифторпропан-2-ил)амино]-6-фторфенил}-2-гидроксипропанамида (18b).

Смесь 5-бром-N<sup>1</sup>-(1,1-дифторпропан-2-ил)-3-фторбензол-1,2-диамина (18a) (полученного, как пока-

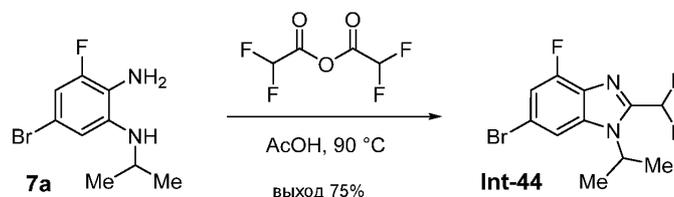
зано на схеме 7; 1,0 г; 3,5 ммоль) и 2-гидроксипропионовой кислоты (10,0 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Добавляли H<sub>2</sub>O (15 мл) и EtOAc (15 мл), и смесь охлаждали до 0°C. pH смеси доводили до значения примерно 7 с помощью 50% водного NaOH. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (20 г SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением N-{4-бром-2-[(1,1-дифторпропан-2-ил)амино]-6-фторфенил}-2-гидроксипропанамид (18b) (1,0 г; выход 84%) в виде темного масла, m/z (ESI) для (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 356,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 1-[6-бром-1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-4-фтор-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (Int-43).

Раствор N-{4-бром-2-[(1,1-дифторпропан-2-ил)амино]-6-фторфенил}-2-гидроксипропанамид (18b) (1,0 г; 3,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 130°C в течение 15 минут при микроволновом излучении. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Раствор концентрировали досуха. Остаток помещали в H<sub>2</sub>O (3 мл) и затем подщелачивали водным NH<sub>4</sub>OH (1 мл) до pH примерно 8. Раствор экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с получением соединения (Int-43) (400 мг; выход 42%) в виде темного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=1,5, 9,5 Гц, 1H), 6.31-5.98 (m, 1H), 5.14 (br dd, J=6,8, 10,3 Гц, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 6H); m/z (ESI) для (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O) 338,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 6-бром-2-(дифторметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-44) согласно схеме 19.

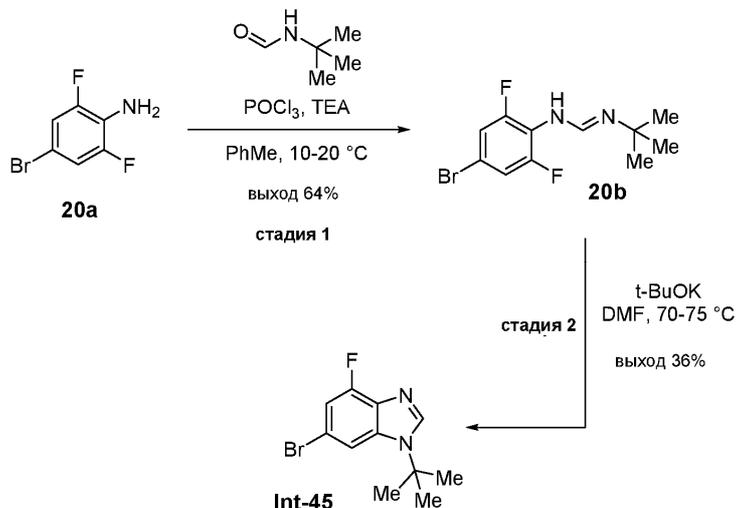
Схема 19.



Смесь 5-бром-3-фтор-N<sup>1</sup>-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (7a) и ангидрида дифторуксусной кислоты (1,47 мл; 11,8 ммоль) в AcOH (4,6 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток помещали в DCM (30 мл). pH смеси доводили до значения примерно 8-9 с помощью 1,0 н водного NaOH, и слои разделяли. Органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 12 г SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением 6-бром-2-(дифторметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-44) (523 мг; выход 72%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.63-7.28 (m, 2H), 5.04-4.84 (m, 1H), 1.60 (d, J=6,8 Гц, 6H); m/z (APCI<sup>+</sup>) для (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) 309,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 6-бром-1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазола (Int-45) согласно схеме 20.

Схема 20.



Стадия 1: синтез N-(4-бром-2,6-дифторфенил)-N-трет-бутилметанамид (20b).

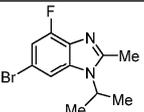
Раствор 4-бром-2,6-дифторанилина (20a) (5,00 г; 24,0 ммоль), триэтиламина (4,86 г; 6,7 мл; 48,1 ммоль) и N-трет-бутилформамида (2,92 г; 3,2 мл; 28,8 ммоль) в PhMe (50 мл) обрабатывали POCl<sub>3</sub> (5,53 г; 3,36 мл; 36,1 ммоль) при 0°C (поддерживая внутреннюю температуру ниже 20°C). Смесь перемешивали

при температуре окружающей среды в течение 15 часов и затем гасили водным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (80 мл). Органический слой собирали. Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток суспендировали в  $\text{EtOAc}$  (5 мл) и петролейном эфире (40 мл), суспендировали в течение 10 минут и собирали посредством фильтрации с получением *N*-(4-бром-2,6-дифторфенил)-*N'*-трет-бутилметанимидамида (20b) (4,50 г; выход 64%) в виде желтого твердого вещества,  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{N}_2$ ) 292,6 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 6-бром-1-трет-бутил-4-фтор-1*H*-бензимидазола (Int-45).

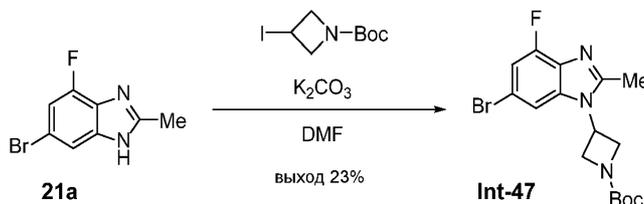
К раствору *N*-(4-бром-2,6-дифторфенил)-*N'*-трет-бутилметанимидамида (20b) (4,50 г; 15,5 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли  $\text{KOtBu}$  (2,60 г; 23,2 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали за две стадии, сначала посредством флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 20%  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир), затем посредством препаративной HPLC на колонке Phenomenex Synergi Max-RP (250×80 мм, размер частиц 10 мкм, температура колонки 25°C), которую элюировали смесью 35-65%  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (плюс 0,225% муравьиная кислота) со скоростью потока 80 мл/мин с получением 6-бром-1-трет-бутил-4-фтор-1*H*-бензимидазола (Int-45) (1,5 г; выход 36%) в виде серого твердого вещества,  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2$ ) 270,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 6-бром-1-трет-бутил-4-фтор-1*H*-бензимидазола (Int-45). Следующее промежуточное соединение было синтезировано с некритическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер соединения	Структура/Наименование согласно IUPAC	Аналитические данные
Int-46	 6-бром-4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -бензимидазол	$m/z$ (ESI+) для ( $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2$ ) 270,6 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>

Получение трет-бутил-3-(6-бром-4-фтор-2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (Int-47) согласно схеме 21.

Схема 21.



К раствору 6-бром-4-фтор-2-метил-1*H*-бензимидазола (21a) (271 мг; 1,18 ммоль) и трет-бутил-3-иодазетидин-1-карбоксилата (670 мг; 2,37 ммоль) в DMF (5,9 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (491 мг; 3,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и загружали на  $\text{SiO}_2$ . Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 0-100%  $\text{EtOAc}$ /гептан) с получением смеси региоизомеров. Эти соединения затем разделяли посредством препаративной SFC на колонке Waters SFC 200 Glacier/Two ZymorSPHER HADP (150×21,1 мм I.D. (внутренний диаметр), размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 10-35%  $\text{MeOH}/\text{CO}_2$  (100 бар (10 МПа), 35°C) со скоростью потока 80 мл/мин с получением трет-бутил-3-(6-бром-4-фтор-2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (Int-47) (106 мг; выход 23%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7.34 (dd,  $J=1,5, 10,1$  Гц, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.28 (dd,  $J=5,1, 10,0$  Гц, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.46 (s, 9H);  $m/z$  (APCI+) для ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrFN}_3\text{O}_2$ ) 384,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

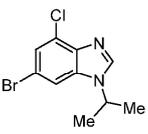
Получение 6-бром-2,4-диметил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазола (Int-48) согласно схеме 22.

Схема 22.



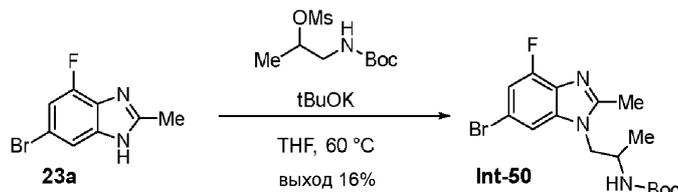
К раствору 6-бром-2,4-диметил-1H-бензимидазола (22a) (250 мг; 1,11 ммоль) в безводном DMF (8,0 мл) добавляли 2-иодпропан (189 мг; 1,11 ммоль) и NaH (60% дисперсия в минеральном масле; 222 мг; 5,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь гасили H<sub>2</sub>O (3 мл) и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 70% EtOAc/петролейный эфир) с получением 6-бром-2,4-диметил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-48) (260 мг; выход 88%). *m/z* (ESI+) для (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>) 268,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 6-бром-2,4-диметил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-48). Следующее промежуточное соединение было синтезировано с не критическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер соединения	Структура/Наименование согласно IUPAC	Аналитические данные
Int-49	 6-бром-4-хлор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H), 5.40 (quin.d, <i>J</i> =6,6, 13,3 Гц, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> =6,5 Гц, 6H); <i>m/z</i> (ESI+) для (C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrClN <sub>2</sub> ) 274,8 (M+H) <sup>+</sup>

Получение трет-бутил-[1-(6-бром-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ил]карбамата (Int-50) согласно схеме 23.

Схема 23.



К раствору 6-бром-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазола (23a) (500 мг; 2,18 ммоль) в безводном THF (15,0 мл) добавляли твердый *t*-BuOK (294 мг; 2,62 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут с последующим добавлением 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропан-2-илметансульфоната (888 мг; 3,51 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере Ar в течение 17 часов. Анализ LCMS показал примерно 50% расход исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли дополнительное количество *t*-BuOK (122 мг; 1,09 ммоль) с последующим добавлением дополнительного количества 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропан-2-илметансульфоната (730 мг; 1,46 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Анализ LCMS показал примерно 65% превращение. Смесь разбавляли водой H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали посредством флэш-хроматографии (20 г SiO<sub>2</sub>, 10-65% EtOAc/петролейный эфир). Содержащие требуемый продукт фракции собирали и повторно очищали посредством препаративной HPLC на колонке YMC-Actus Triart C18 (150×40 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 33-73% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин с получением трет-бутил-[1-(6-бром-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ил]карбамата (Int-50) (112 мг; выход 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 7.08 (dd, *J*=11,1, 1,6 Гц, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.21 (td, *J*=16,1, 14,5, 6,9 Гц, 2H), 4.06 (p, *J*=7,0 Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.28-1.20 (m, 12H); *m/z* (ESI+) для (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 387,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение трет-бутил-[1-(6-бром-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ил]карбамата (Int-49) согласно схеме 24.

Схема 24.

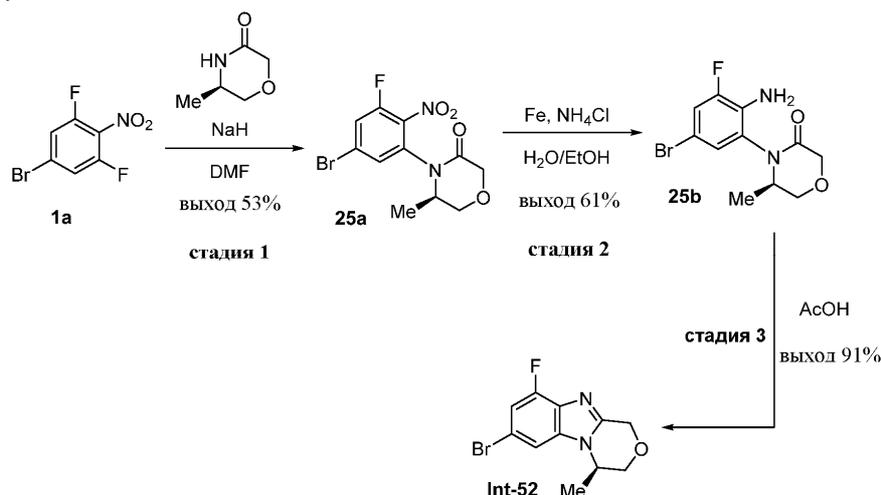


Раствор 6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-22) (500 мг; 1,94 ммоль) в THF (20,0 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> охлаждали до -65°C с помощью бани сухой лед/ацетон. По каплям добавляли раствор

LDA (диизопропиламид лития) (2,0 М в THF; 1,94 мл; 3,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа с последующим добавлением циклопропилметилкетона (327 мг; 3,89 ммоль). Через 1 час при  $-65^{\circ}\text{C}$  анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с превращением в массу требуемого продукта. Реакционную смесь гасили насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл). Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 15$  мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO,  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир, 1:3) с получением [1-(6-бром-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-2-ил]карбамата (Int-51) (420 мг; выход 63%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7.12 (dd,  $J=1,5, 9,7$  Гц, 1H), 5.46-5.22 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (dd,  $J=6,1, 6,8$  Гц, 6H), 1.41-1.30 (m, 1H), 0.77-0.67 (m, 1H), 0.64-0.53 (m, 2H), 0.52-0.44 (m, 1H);  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrFN}_2\text{O}$ ) 340,7 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Получение (4R)-7-бром-9-фтор-4-метил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксаино[4,3-а]бензимидазола (Int-50) согласно схеме 24.

Схема 25.



Стадия 1: синтез (5R)-4-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)-5-метилморфолин-3-она (25a).

К раствору (5R)-5-метилморфолин-3-она (500 мг; 4,34 ммоль) в DMF (10,0 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле; 208 мг; 5,21 ммоль). Реакционную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут и затем добавляли 5-бром-1,3-дифтор-2-нитробензол (1a) (1,03 мг; 4,34 ммоль). Реакционную суспензию перемешивали в течение 1 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл), и реакционную суспензию концентрировали досуха. Остаток помещали в  $\text{EtOAc}$  (80 мл) и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир, 1:3) с получением (5R)-4-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)-5-метилморфолин-3-она (25a) (760 мг; выход 53%) в виде светло-желтого твердого вещества,  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2\text{CO}_4$ ) 334,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: синтез (5R)-4-(2-амино-5-бром-3-фторфенил)-5-метилморфолин-3-она (25b).

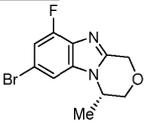
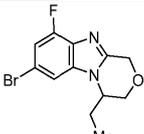
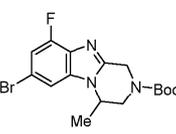
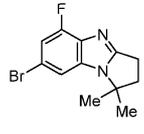
К раствору (5R)-4-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)-5-метилморфолин-3-она (25a) (760 мг; 2,28 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (16,0 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (4,0 мл) добавляли  $\text{Fe}^0$  (637 мг; 11,4 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (610 мг; 11,4 ммоль). Реакционную суспензию перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 4 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . Анализ LCMS показал полный расход исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир, 1:3) с получением (5R)-4-(2-амино-5-бром-3-фторфенил)-5-метилморфолин-3-она (25b) (420 мг; выход 61%) в виде светло-коричневой смолы,  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}_2$ ) 303,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 3: синтез (4R)-7-бром-9-фтор-4-метил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксаино[4,3-а]бензимидазола (Int-52).

Раствор (5R)-4-(2-амино-5-бром-3-фторфенил)-5-метилморфолин-3-она (25b) (420 мг; 1,39 ммоль) в  $\text{AcOH}$  (6,0 мл) перемешивали при  $110^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток помещали в  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и промывали водным насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением (4R)-7-бром-9-фтор-4-метил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксаино[4,3-а]бензимидазола (Int-52) (360 мг; выход 91%) в виде светло-желтого твердого вещества,  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2\text{O}$ ) 286,6 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

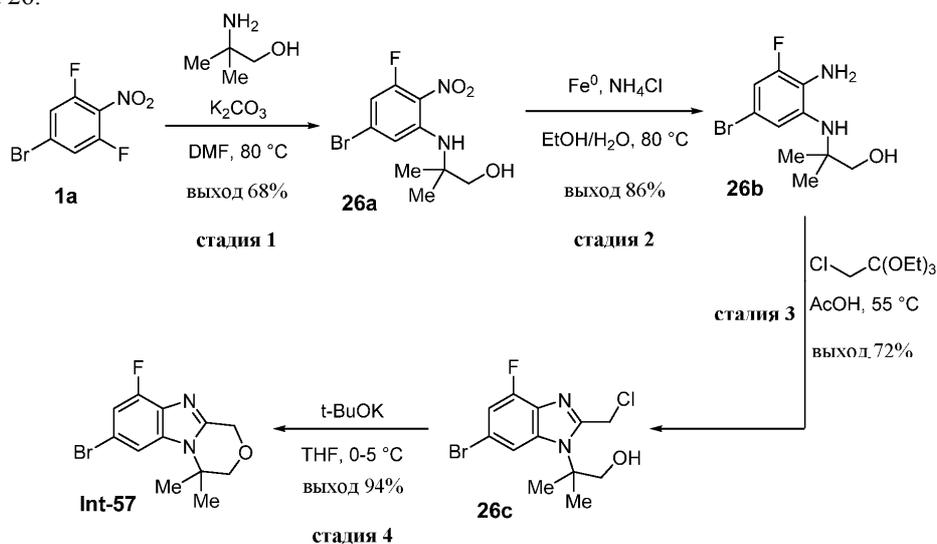
Промежуточные соединения в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза (4R)-7-бром-9-фтор-4-метил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксаино[4,3-а]бензимидазола (Int-

52). Следующие промежуточные соединения были синтезированы с некритическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер	Структура/Наименование согласно	Аналитические данные
<b>Int-53</b>	 (4 <i>S</i> )-7-бром-9-фтор-4-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -[1,4]оксазино[4,3- <i>a</i> ]бензимидазол	<i>m/z</i> (ESI+) для (C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrFN <sub>2</sub> O) 286,6 (M+H) <sup>+</sup>
<b>Int-54</b>	 7-бром-4-этил-9-фтор-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -[1,4]оксазино[4,3- <i>a</i> ]бензимидазол	<i>m/z</i> (ESI+) для (C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrFN <sub>2</sub> O) 300,9 (M+H) <sup>+</sup>
<b>Int-55</b>	 <i>tert</i> -бутил-7-бром-9-фтор-4-метил-3,4-дигидропиразино[1,2- <i>a</i> ]бензимидазол-2(1 <i>H</i> )-карбоксилат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.79 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> =1,5, 10,3 Гц, 1H), 5.21-4.96 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.26-4.09 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (br d, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H); <i>m/z</i> (ESI+) для (C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) 385,9 (M+H) <sup>+</sup>
<b>Int-56</b>	 7-бром-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирроло[1,2- <i>a</i> ]бензимидазол	<i>m/z</i> (ESI+) для (C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrFN <sub>2</sub> ) 284,9 (M+H) <sup>+</sup>

Получение 7-бром-9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (Int-57) согласно схеме 26.

Схема 26.



Стадия 1: синтез 2-(5-бром-3-фтор-2-нитроанилино)-2-метилпропан-1-ола (26а).

К желтому раствору 5-бром-1,3-дифтор-2-нитробензола (1а) (8,0 г; 33,6 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,3 г; 67,2 ммоль) и 2-амино-2-метилпропан-1-ол (3,0 г; 33,6 ммоль). Смесь перемешива-

ли при 80°C в течение 1 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 80 г SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(5-бром-3-фтор-2-нитроанилино)-2-метилпропан-1-ола (26a) (7,0 г; выход 68%) в виде желтого твердого вещества, m/z (ESI+) для (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 307,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 2-(2-амино-5-бром-3-фторанилино)-2-метилпропан-1-ола (26b).

К раствору 2-(5-бром-3-фтор-2-нитроанилино)-2-метилпропан-1-ола (26a) (7,0 г; 22,8 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и Fe<sup>0</sup> (6,36 мг; 114 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ показал израсходование исходного вещества. Смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 80 г SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(2-амино-5-бром-3-фторанилино)-2-метилпропан-1-ола (26b) (5,4 г; выход 86%) в виде черного масла, m/z (ESI+) для (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub>O) 277,0, 279,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: синтез 2-[6-бром-2-(хлорметил)-4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-1-ола (26c).

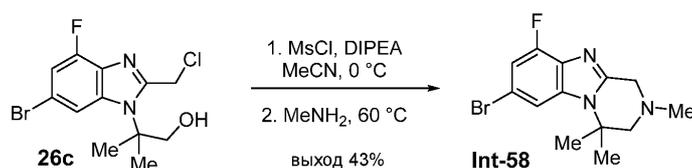
Желтый раствор 2-(2-амино-5-бром-3-фторанилино)-2-метилпропан-1-ола (26b) (1,8 г; 6,5 ммоль) и 2-хлор-1,1,1-триэтокситана (1,5 г; 9,7 ммоль) в AcOH (10,0 мл) перемешивали при 55°C в течение 8 минут. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием продукта. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь объединяли со смесями из параллельных реакций, проводимых в меньшем масштабе (5×100 мг). Объединенные реакционные смеси подщелачивали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>, чтобы довести значение pH до примерно 7-8 и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 40 г SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-[6-бром-2-(хлорметил)-4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-1-ола (26c) (2,0 г; выход 72%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.90 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.36 (dd, J=1,3, 9,8 Гц, 1H), 5.41 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.87 (d, J=5,3 Гц, 2H), 1.78 (s, 6H). m/z (ESI+) для (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrClFN<sub>2</sub>O) 336,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4: синтез 7-бром-9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-a]бензимидазола (Int-57).

К раствору 2-[6-бром-2-(хлорметил)-4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-1-ола (26c) в THF (5,0 мл) добавляли t-BuOK (251 мг; 2,23 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 7-бром-9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-a]бензимидазола (Int-57) (420 мг; выход 94%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.14 (dd, J=1,5, 9,5 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.67 (s, 6H); m/z (ESI+) для (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O) 298,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 7-бром-9-фтор-2,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-a]бензимидазола (Int-58) согласно схеме 27.

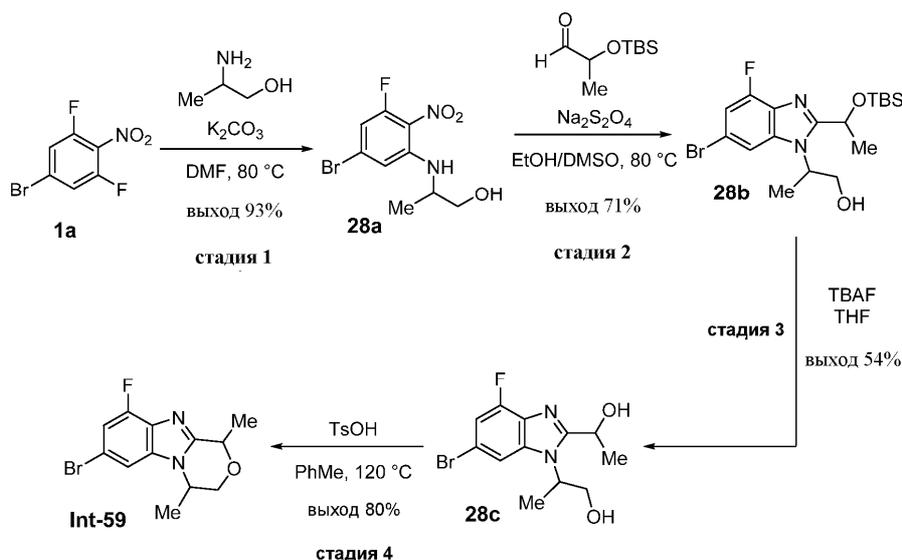
Схема 27.



К раствору 2-[6-бром-2-(хлорметил)-4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]-2-метилпропан-1-ола (26c) (500 мг; 1,49 ммоль) и DIPEA (578 мг; 4,47 ммоль) в MeCN (5,0 мл) по каплям добавляли MsCl (256 мг; 2,23 ммоль). После добавления полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. К раствору добавляли DIPEA (963 мг; 7,45 ммоль) и гидрохлорид метиламина (201 мг; 2,98 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 14 часов. Анализ LCMS показал израсходование мезилатного промежуточного соединения с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 7-бром-9-фтор-2,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-a]бензимидазола (Int-58) (200 мг; выход 43%) в виде желтой смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7.11 (dd, J=1,4, 9,6 Гц, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.67 (s, 6H); m/z (ESI+) для (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrFN<sub>3</sub>) 314,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 7-бром-9-фтор-1,4-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола (Int-59) согласно схеме 28.

Схема 28.



Стадия 1: синтез 2-(5-бром-3-фтор-2-нитроанилино)пропан-1-ола (28a).

К раствору 5-бром-1,3-дифтор-2-нитробензола (1a) (4,0 г; 16,8 ммоль) в DMF (40,0 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (4,65 г; 33,6 ммоль) и 2-аминопропан-1-ол (1,26 г; 16,9 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ (петролейный эфир/EtOAc, 3:1) показал израсходование исходного вещества. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли  $H_2O$  (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 2-(5-бром-3-фтор-2-нитроанилино)пропан-1-ола (28a) (4,7 г; выход 93%) в виде желтого масла,  $m/z$  (ESI+) для ( $C_9H_{10}BrFN_2O_3$ ) 294,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 2-[6-бром-2-(1-{трет-бутил(диметил)силил}окси)этил]-4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]пропан-1-ола (28b).

К желтому раствору 2-(5-бром-3-фтор-2-нитроанилино)пропан-1-ола (28a) (1,3 г; 3,3 ммоль) и 2-{трет-бутил(диметил)силил}пропаналя (1,0 г; 5,3 ммоль) в EtOH (10,0 мл) и DMSO (3,0 мл) добавляли  $Na_2S_2O_4$  (2,9 г; 16,4 ммоль). Суспензию перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь концентрировали для удаления EtOH. Раствор разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали  $H_2O$  (50 мл). Органическую фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г  $SiO_2$ , 25% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-[6-бром-2-(1-{трет-бутил(диметил)силил}окси)этил]-4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]пропан-1-ола (28b) (1,0 г; выход 71%) в виде белого твердого вещества,  $m/z$  (ESI+) для ( $C_{15}H_{28}BrFN_2O_2Si$ ) 432,8 (M+H)<sup>+</sup>.

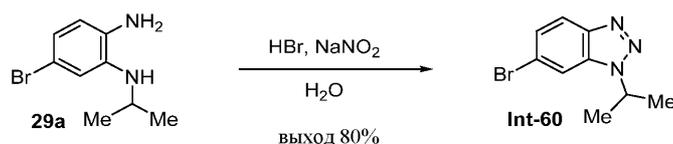
Стадия 3: синтез 2-[6-бром-4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-1H-бензимидазол-1-ил]пропан-1-ола (28c).

К раствору 2-[6-бром-2-(1-{трет-бутил(диметил)силил}окси)этил]-4-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]пропан-1-ола (28b) (1,0 г; 2,32 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли TBAF (фторид тетрабутиламмония) (1,2 г; 4,64 ммоль) при температуре окружающей среды. Через 1 час анализ ТСХ (100% EtOAc) показал израсходование исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали  $H_2O$  (2×50 мл). Органическую фазу сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г  $SiO_2$ , 80% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-[6-бром-4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-1H-бензимидазол-1-ил]пропан-1-ола (28c) (400 мг; выход 54%) в виде белого твердого вещества,  $m/z$  (ESI+) для ( $C_{12}H_{14}BrFN_2O_2$ ) 316,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4: синтез 7-бром-9-фтор-1,4-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола (Int-59).

Раствор 2-[6-бром-4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-1H-бензимидазол-1-ил]пропан-1-ола (28c) (400 мг; 1,26 ммоль) и TsOH (434 мг; 2,52 ммоль) в PhMe (5,0 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 часов. К раствору добавляли насыщенный водный  $NaHCO_3$  (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г  $SiO_2$ , 80-90% EtOAc/петролейный эфир) с получением 7-бром-9-фтор-1,4-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола (Int-59) (300 мг; выход 80%; диастереоизомерная смесь) в виде желтого масла,  $m/z$  (ESI+) для ( $C_{12}H_{12}BrFN_2O$ ) 298,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 6-бром-1-(пропан-2-ил)-1H-бензотриазола (Int-60) согласно схеме 29.  
Схема 29.



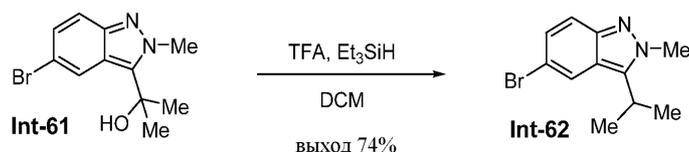
К раствору 4-бром-N<sup>2</sup>-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (29a) (3,00 г; 13,1 ммоль) в бромистоводородной кислоте (2,0 М в H<sub>2</sub>O; 30 мл) добавляли раствор нитрита натрия (1,36 г; 19,6 ммоль) в H<sub>2</sub>O (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение 2-часового периода. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 6-бром-1-(пропан-2-ил)-1H-бензотриазола (Int-60) (2,50 г; 80% выход) в виде коричневого масла. m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>) 239,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 2-(5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)пропан-2-ола (Int-61) согласно схеме 30.  
Схема 30.



К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метил-2H-индазола (30a) (300 мг; 1,42 ммоль) в THF (10,0 мл) добавляли LDA (2,0 М в THF; 2,13 мл; 4,26 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и затем охлаждали до -78°C. К реакционной смеси добавляли ацетон (124 мг; 2,14 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)пропан-2-ола (Int-61) (120 мг; выход 31%) в виде бесцветного масла, m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O) 270,9 (M+H)<sup>+</sup>.

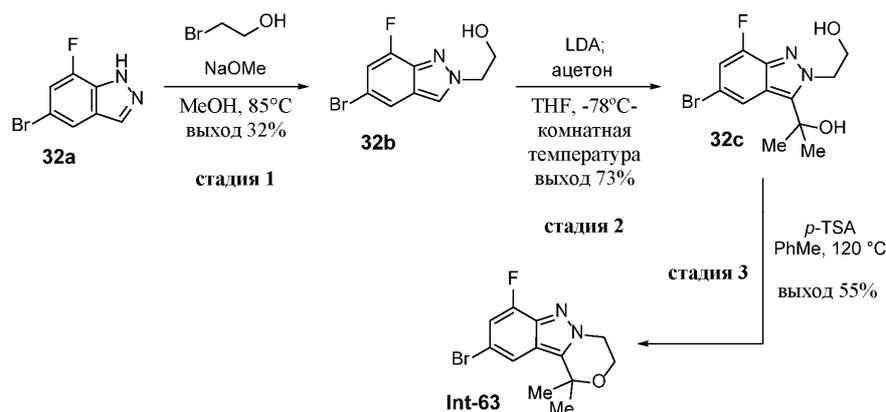
Получение 5-бром-2-метил-3-(пропан-2-ил)-2H-индазола (Int-62) согласно схеме 31.  
Схема 31.



К перемешиваемому раствору 2-(5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)пропан-2-ола (Int-61) в DCM (10 мл) добавляли TFA (847 мг; 7,43 ммоль) и Et<sub>3</sub>SiH (846 мг; 7,43 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 36 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили H<sub>2</sub>O, доводили до значения pH примерно 8 насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 4 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-2-метил-3-(пропан-2-ил)-2H-индазола (Int-62) (140 мг; выход 74%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91-7.88 (m, 1H), 7.50 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7.29 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.40 (td, J=7,2, 14,2 Гц, 1H), 1.49 (d, J=7,0 Гц, 6H); m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>) 252,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 9-бром-7-фтор-1,1-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]индазола (Int-61) согласно схеме 32.

Схема 32.



Стадия 1: синтез 2-(5-бром-7-фтор-2H-индазол-2-ил)этан-1-ола (32b).

К раствору 5-бром-7-фтор-1H-индазола (32a) (2,5 г; 11,6 ммоль) в MeOH (10,0 мл) добавляли NaOMe (1,26 г; 23,3 ммоль) и 2-бромэтан-1-ол (2,0 г; 11,6 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный раствор перемешивали при 85°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Анализ ТСХ (EtOAc/петролейный эфир, 1:1) показал частичный расход исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 80 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(5-бром-7-фтор-2H-индазол-2-ил)этан-1-ола (32b) (950 мг; выход 32%) в виде белого твердого вещества, m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrFN<sub>2</sub>O) 260,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 2-[5-бром-7-фтор-2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-3-ил]пропан-2-ола (32c).

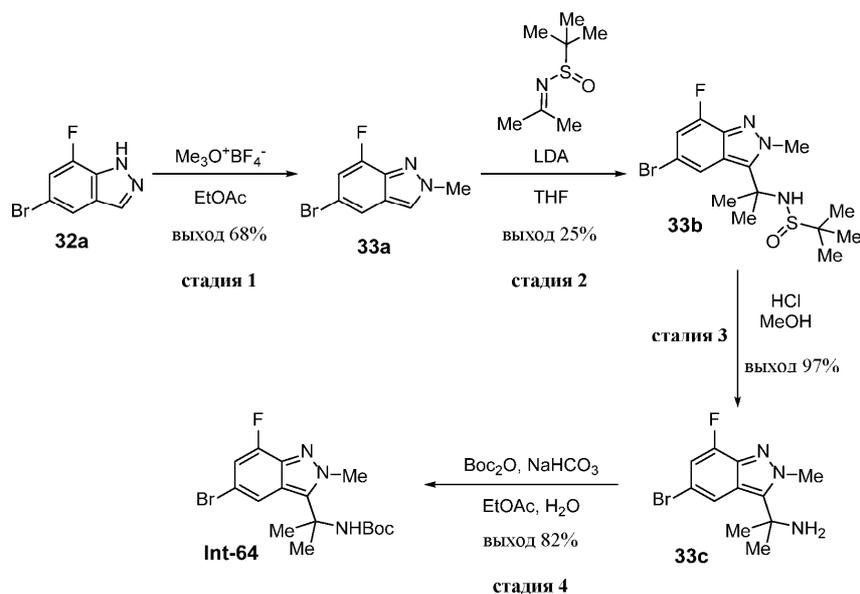
Раствор 2-(5-бром-7-фтор-2H-индазол-2-ил)этан-1-ола (32b) (550 мг; 2,12 ммоль) в THF (10,0 мл) продували N<sub>2</sub>, и затем добавляли раствор LDA (2,0 M в THF; 2,34 мл; 4,67 ммоль) при -78°C. Раствор перемешивали при -10°C в течение 30 минут и затем снова охлаждали до -78°C. К раствору добавляли ацетон (247 мг; 4,25 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Анализ LCMS показал полный расход исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь гасили H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 50-70% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-[5-бром-7-фтор-2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-3-ил]пропан-2-ола (32c) (490 мг; выход 73%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3: синтез 9-бром-7-фтор-1,1-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]индазола (Int-63).

К раствору 2-[5-бром-7-фтор-2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-3-ил]пропан-2-ола (32c) (490 мг; 0,61 ммоль) в PhMe (10,0 мл) добавляли p-TSA (210 мг; 1,22 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc/петролейный эфир) с получением 9-бром-7-фтор-1,1-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-b]индазола (Int-63) (100 мг; выход 55%) в виде желтого масла, m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O) 298,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение трет-бутил-[2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-3-ил)пропан-2-ил]карбамата (Int-64) согласно схеме 33.

Схема 33.



Стадия 1: синтез 5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазола (33а).

К раствору 5-бром-7-фтор-1Н-индазола (32а) (550 мг; 2,12 ммоль) в EtOAc (30,0 мл) добавляли тетрафторборат триметилоксония (1,97 г; 13,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционный раствор разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 40 г SiO<sub>2</sub>, 20-25% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазола (33а) (1,6 г; выход 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7.79 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7.22 (dd, J=1,3, 11,0 Гц, 1H), 4.20 (s, 3H); m/z (ESI+) для (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrFN<sub>2</sub>) 230,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез N-[2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-3-ил)пропан-2-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (33b).

К раствору 5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазола (33а) (1,0 г; 4,4 ммоль) в PhMe (10 мл) добавляли раствор LDA (2,0 М в THF; 2,6 мл; 5,24 ммоль) при -78°С. Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 1 часа. Затем добавляли 2-метил-N-(пропан-2-илиден)пропан-2-сульфинамид (704 мг; 4,4 ммоль) к реакционной смеси при -78°С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Анализ LCMS показал полный расход исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 30-40% MeOH/EtOAc) с получением N-[2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-3-ил)пропан-2-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (33b) (420 мг; выход 25%) в виде желтой смолы, m/z (ESI+) для (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) 392,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: синтез 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-3-ил)пропан-2-амина (33с).

К желтому раствору N-[2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-3-ил)пропан-2-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (33b) (420 мг; 1,08 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли концентрированную HCl (1,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и добавляли TEA (2 мл). Смесь перемешивали в течение 20 минут. Реакционный раствор экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-3-ил)пропан-2-амина (33с) (300 мг; выход 97%) в виде желтого твердого вещества, m/z (ESI+) для (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrFN<sub>3</sub>) 268,9 (M+H)<sup>+</sup>.

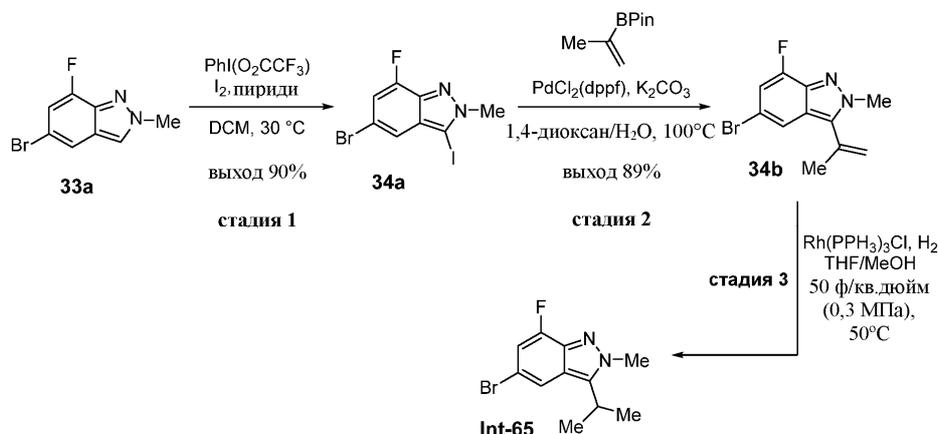
Стадия 4: синтез трет-бутил-[2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-3-ил)пропан-2-ил]карбамата (Int-64).

К желтому раствору 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-3-ил)пропан-2-амина (33с) (300 мг; 0,75 ммоль) в THF (3,0 мл) добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (3,0 мл) и Boc<sub>2</sub>O (659 мг; 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, EtOAc/петролейный эфир) с получением (Int-64) (240 мг; выход 82%) в виде желтого масла, *m/z* (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 387,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 5-бром-7-фтор-2-метил-3-(пропан-2-ил)-2H-индазола (Int-65) согласно схеме 34.

Схема 34.



Стадия 1: синтез 5-бром-7-фтор-3-иод-2-метил-2H-индазола (34a).

К раствору 5-бром-7-фтор-2-метил-2H-индазола (33a) (500 мг; 2,18 ммоль) в DCM (10,0 мл) добавляли бис(трифторацетокси)иодбензол (1,13 г; 2,62 ммоль) и пиридин (259 мг; 3,27 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 30 минут и затем добавляли I<sub>2</sub> (556 мг; 2,62 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 40 г SiO<sub>2</sub>, 30-40% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-7-фтор-3-иод-2-метил-2H-индазола (34a) (700 мг; выход 90%) в виде бледно-желтого твердого вещества, *m/z* (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrFIN<sub>2</sub>) 354,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 5-бром-7-фтор-2-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-2H-индазола (34b).

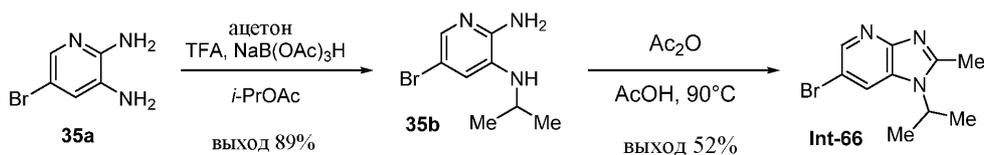
Смесь 5-бром-7-фтор-3-иод-2-метил-2H-индазола (34a) (400 мг; 1,13 ммоль), пинаколатового эфира изопропенилбороновой кислоты (189 мг; 1,13 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (467 мг; 3,38 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82,5 мг; 0,113 ммоль) в 1,4-диоксане (6,0 мл) и H<sub>2</sub>O (1,0 мл) перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 100°C в течение 3 часов. Реакционная суспензия становилась черной. Анализ LCMS показал полный расход исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Суспензию разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 20 г SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-7-фтор-2-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-2H-индазола (34b) (270 мг; выход 89%) в виде желтого масла, *m/z* (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>) 268,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: синтез 5-бром-7-фтор-2-метил-3-(пропан-2-ил)-2H-индазола (Int-65).

Раствор 5-бром-7-фтор-2-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)-2H-индазола (34b) (270 мг; 1,0 ммоль) и Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl (92,8 мг; 0,1 ммоль) в MeOH (10,0 мл) и THF (10,0 мл) барботировали H<sub>2</sub> и затем перемешивали при 50°C в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 50 ф/кв.дюйм (0,34 МПа). Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с получением 5-бром-7-фтор-2-метил-3-(пропан-2-ил)-2H-индазола (Int-65) (300 мг; выход более 99%) в виде бледно-коричневой смолы, *m/z* (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>) 270,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение 6-бром-1-(пропан-2-ил)-1H-имидазо [4,5-b]пиридина (Int-66) согласно схеме 35.

Схема 35.



Стадия 1: синтез 5-бром-N<sup>3</sup>-(пропан-2-ил)пиридин-2,3-диамина (35b).

К раствору 5-бромпиридин-2,3-диамина (35a) (2,51 г; 13,4 ммоль) и ацетона (1,2 мл; 16 ммоль) в *i*-PrOAc (20 мл) добавляли TFA (2,25 мл; 29,3 ммоль) и NaB(OAc)<sub>3</sub> (4,25 г; 20 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли EtOAc (50 мл) для остановки реакции. Смесь промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и рассолом (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO<sub>2</sub>, 0-65% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-N<sup>3</sup>-(пропан-2-ил)пиридин-2,3-диамина (35b) (2,7 г; вы-

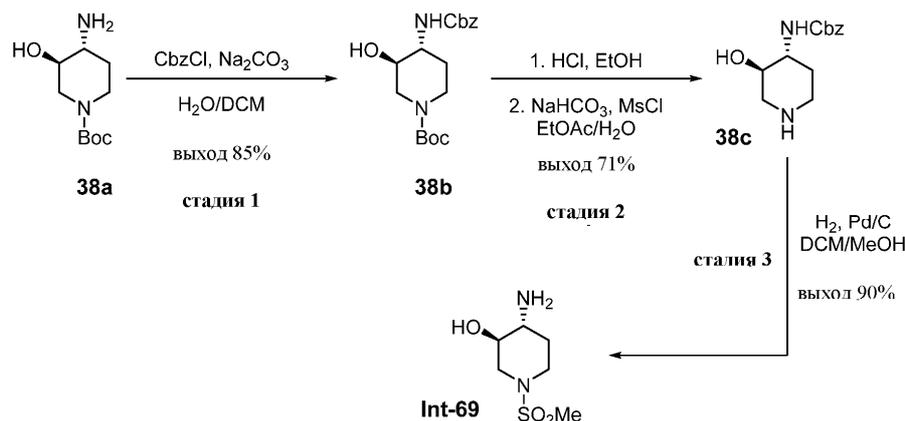


Стадия 3: синтез 3-трет-бутил-5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (Int-68).

К черной смеси N<sup>2</sup>-трет-бутил-6-хлорпиридин-2,3-диамина (37с) (3,0 г; 15,0 ммоль) и CH(OEt)<sub>3</sub> (4,5 г; 30,0 ммоль) в PhMe (40,0 мл) добавляли моногидрат p-TSA (286 мг; 1,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 110°C. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (60 мл). Водные слои экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 3-трет-бутил-5-хлор-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (Int-68) в виде черного твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки, m/z (ESI) для (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>) 209,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Получение (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-69) согласно схеме 38.

Схема 38.



Стадия 1: синтез трет-бутил-(3R,4R)-4-[[((бензилокси)карбонил)амино]-3-гидрокси]пиперидин-1-карбоксилата (38b).

К раствору трет-бутил-(3R,4R)-4-амино-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (38a) (13,0 г; 60,1 ммоль) в DCM (100 мл) и насыщенном Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл) по каплям добавляли бензилхлорформат (24,1 мл; 72,1 ммоль; 50% в PhMe) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 4 часов, затем органическую фазу собирали. Водную фазу экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали H<sub>2</sub>O (2×100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-60% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-(3R,4R)-4-[[((бензилокси)карбонил)амино]-3-гидрокси]пиперидин-1-карбоксилата (38b) (18,0 г; выход 85%) в виде светло-желтого масла, m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 251,3 (M+H-Boc)<sup>+</sup>.

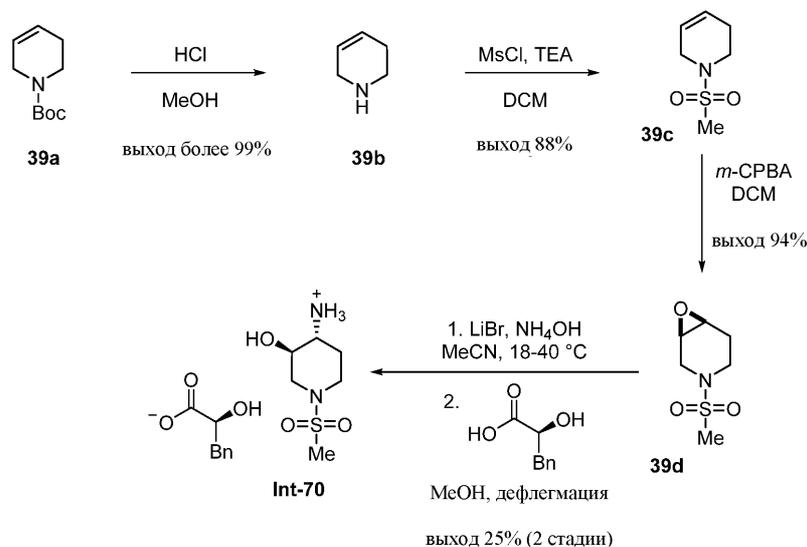
Стадия 2: синтез бензил-[(3R,4R)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]карбамата (38с).

Раствор трет-бутил-(3R,4R)-4-[[((бензилокси)карбонил)амино]-3-гидрокси]пиперидин-1-карбоксилата (38b) (18,0 г; 51,4 ммоль) и HCl в EtOH (1,25 M в EtOH, 123 мл; 154 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов и затем концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл). Добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (6,5 мл; 8,39 ммоль), и смесь перемешивали при этой температуре в течение 4 часов. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали H<sub>2</sub>O (2×100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с пентаном с получением бензил-[(3R,4R)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]карбамата (38с) (12,0 г; выход 71%) в виде белого твердого вещества, m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S) 329,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: синтез (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-69).

Раствор бензил-[(3R,4R)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]карбамата (38с) (12,0 г; 36,5 ммоль) в смеси DCM:MeOH (5:4; 180 мл) перемешивали в присутствии 15% Pd/C (0,583 г; 5,48 ммоль) в атмосфере водорода из баллона при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения (Int-69) (6,41 г; выход 90%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.83 (ddd, J=11,6, 5,0, 2,2 Гц, 1H), 3.73 (ddt, J=12,3, 4,8, 2,5 Гц, 1H), 3.46 (td, J=9,8, 5,0 Гц, 1H), 2.89-2.75 (m, 5H), 2.58 (dd, J=11,6, 10,1 Гц, 1H), (ddt, J=13,1, 5,0, 2,7 Гц, 1H) 1.66-1.54 (m, 1H); m/z (APCI<sup>+</sup>) для (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S) 195,0 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> -19° (с 0,1, MeOH).

Получение соли (2S)-2-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-70) согласно схеме 39.  
Схема 39.



Стадия 1: синтез гидрохлорида 1,2,3,6-тетрагидропиперидина (39b).

К трет-бутил-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилату (39a) (150 г; 819 ммоль) добавляли раствор HCl (4,0 н в MeOH; 500 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением гидрохлорида 1,2,3,6-тетрагидропиперидина (39b) (97,9 г; выход более 99%), который использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  5.96 (tdd,  $J=1,7, 3,9, 10,5$  Гц, 1H), 5.80-5.61 (m, 1H), 3.65 (br s, 2H), 3.31 (t,  $J=6,1$  Гц, 2H), 2.49-2.28 (m, 2H).

Стадия 2: синтез 1-(метансульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидина (39c).

К суспензии гидрохлорида 1,2,3,6-тетрагидропиперидина (39b) (97,9 г; 818 ммоль) в DCM (1,0 л) добавляли TEA (248 г; 2,5 моль). Смесь охлаждали до 0-5 $^\circ\text{C}$  и затем медленно по каплям обрабатывали метансульфонилхлоридом (112 г; 982 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси менее 20 $^\circ\text{C}$ . После добавления смесь перемешивали в течение еще 16 часов при комнатной температуре. Реакцию останавливали посредством медленного добавления  $\text{H}_2\text{O}$  (1 л). Фазы разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (1,5 л). Объединенные органические фазы последовательно промывали насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл), насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (500 мл), насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл) и рассолом (500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученное желтое твердое вещество растирали со смесью DCM/петролейный эфир (1:15; 500 мл). Твердое вещество собирали посредством фильтрации и сушили под вакуумом с получением 1-(метансульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидина (39c) (116 г; выход 88%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.86 (dtd,  $J=1,7, 4,0, 8,1$  Гц, 1H), 5.71 (dtd,  $J=1,2, 3,4, 8,5$  Гц, 1H), 3.76 (quin,  $J=2,8$  Гц, 2H), 3.37 (t,  $J=5,7$  Гц, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (tt,  $J=2,9, 5,7$  Гц, 2H).

Стадия 3: синтез 3-(метансульфонил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептана (39d).

К раствору 1-(метансульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидина (39c) (116 г; 720 ммоль) в DCM (1,5 л) порциями добавляли m-CPBA (175 г; 863 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Анализ ТСХ показал израсходование исходного вещества. Гетерогенную смесь фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат подщелачивали насыщенным водным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,0 л) и промывали насыщенным водным  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (1,5 л). Водный слой экстрагировали DCM (2 $\times$ 1,5 л). Объединенные органические фазы промывали рассолом (1,5 л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 3-(метансульфонил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептана (39d) (120 г; выход 94%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84 (ddd,  $J=1,0, 3,6, 14,3$  Гц, 1H), 3.57 (d,  $J=14,3$  Гц, 1H), 3.36 (dd,  $J=2,0, 3,7$  Гц, 1H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.09 (ddd,  $J=4,7, 8,4, 12,9$  Гц, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.21-2.04 (m, 2H).

Стадия 4: синтез (2S)-2-гидрокси-3-фенилпропионовокислой соли (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-70).

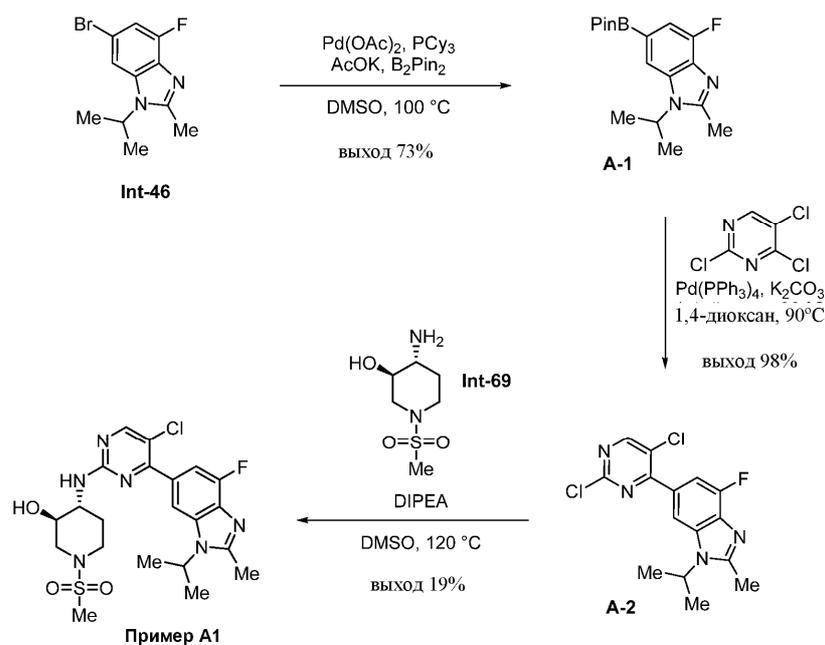
К раствору 3-(метансульфонил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептана (39d) (10,0 г; 56 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли LiBr (1,96 г; 22,6 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (14,1 г; 113 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир/EtOAc, 1:1) показал оставшееся исходное вещество. Реакционную смесь нагревали до 40 $^\circ\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 36 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир/EtOAc, 1:1) показал израсходование исход-

ного вещества. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением рац-(3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (11 г; неочищенный). Неочищенную смесь, содержащую рац-(3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол (11 г), помещали в MeOH (120 мл), и смесь нагревали до температуры дефлегмации, пока раствор не становился прозрачным. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор (2S)-2-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты (9,41 г; 56,6 ммоль) в MeOH (30 мл). Раствор становился мутным, затем следовало интенсивное осаждение. Смесь перемешивали при температуре дефлегмации в течение 10 минут и затем оставляли медленно остывать до комнатной температуры. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Осадок собирали посредством фильтрации. Твердые вещества помещали в MeOH (30 мл) и перемешивали при температуре дефлегмации в течение 10 минут. Раствор медленно охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок собирали посредством фильтрации с получением (2S)-2-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-70) (5,0 г; выход 25%) в виде белого твердого вещества. Энантиомерный избыток (э.и. 97%) определяли для соответствующего N-СВz-защищенного производного посредством хиральной SFC на колонке Chiralpak AS-3 (4,6×150 мм, размер частиц 3 мкм, 35°C), которую элюировали смесью 5-40% EtOH/CO<sub>2</sub> (плюс 0,05% диэтиламин) со скоростью потока 2,5 мл/мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.35-7.13 (m, 5H), 4.14 (dd, J=3,5, 8,2 Гц, 1H), 3.89 (ddd, J=2,1, 5,0, 11,7 Гц, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.60 (dt, J=5,1, 10,0 Гц, 1H), 3.13 (dd, J=3,4, 13,8 Гц, 1H), 2.98 (ddd, J=4,5, 9,8, 12,1 Гц, 1H), 2.92-2.77 (m, 5H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H).

Получение примеров.

Пример 1 (схема А-1): получение (3R,4R)-4-(5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ола.

Схема А-1.



Стадия 1: синтез 4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазола (А-1).

Суспензию 6-бром-4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-46) (90 г; 331,95 ммоль), бис(пинаколато)дибора (126 г; 498 ммоль), AcOK (80 г; 815,15 ммоль), трициклогексилфосфина (14 г; 49,8 ммоль), и Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,45 г; 33,2 ммоль) в DMSO (1,0 л) барботировали N<sub>2</sub> и затем перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир/EtOAc, 1:1) показал полное израсходование исходного вещества. Черную суспензию выливали в H<sub>2</sub>O (3,0 л) и экстрагировали EtOAc (2×3 л). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage, 1,0 кг, 0-40% EtOAc/петролейный эфир) с получением 4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазола (А-1) (77 г; выход 73%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (s, 1H), 7.33 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4.77-4.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1.36 (s, 12H); m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BBrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 319,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (А-2).

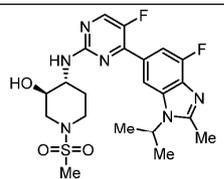
Смесь 4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазола (А-1) (300 мг; 0,943 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидина (259 мг; 0,16 мл; 1,41 ммоль) и

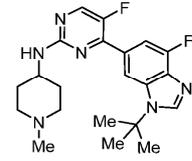
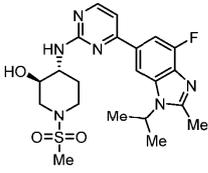
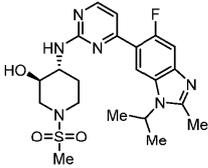
$K_2CO_3$  (260 мг; 1,89 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и  $H_2O$  (3 мл) барботировали  $N_2$  в течение 5 минут. Добавляли  $Pd(PPh_3)_4$  (54,5 мг; 0,047 ммоль), и смесь барботировали  $N_2$  в течение еще 10 минут. Смесь перемешивали при  $90^\circ C$  в течение 16 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли  $H_2O$  (15 мл) и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. К этой неочищенной смеси добавляли вторую неочищенную смесь, полученную при взаимодействии, проведенном аналогичным образом в масштабе 100 мг. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии ( $SiO_2$ , 100% EtOAc) с получением 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (A-2) (420 мг; выход 98%).  $m/z$  (ESI+) для ( $C_{15}H_{13}N_4FCl_2$ ) 338,9 (M+H)<sup>+</sup>.

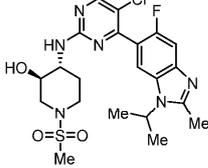
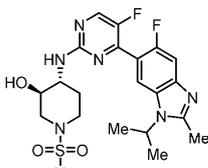
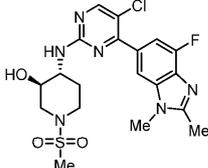
Стадия 3: синтез (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример A1).

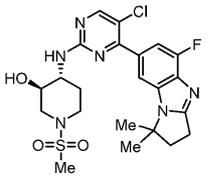
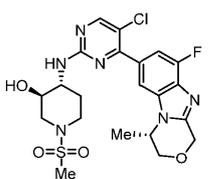
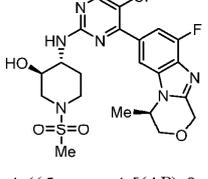
К желтой суспензии 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (A-2) (210 мг; 0,619 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли DIPEA (240 мг; 0,331 мл; 1,86 ммоль) и (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол (Int-69) (241 мг; 1,24 ммоль). Смесь перемешивали при  $120^\circ C$  в течение 16 часов и затем разбавляли  $H_2O$  (20 мл) и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Agela Durashell C18 (150 $\times$ 25 мм, размер частиц 5 мкм; температура колонки  $25^\circ C$ ), которую элюировали смесью 34-54% MeCN/ $H_2O$  (плюс 0,05%  $NH_4OH$ ) со скоростью потока 25 мл/мин с получением (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример A1) (54,7 мг; выход 19%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.02-7.79 (m, 1H), 7.54-7.27 (m, 2H), 5.24 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H), 4.86-4.71 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.60 (br d,  $J=9,5$  Гц, 2H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 4H), 2.69-2.59 (m, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.62-1.46 (m, 7H);  $m/z$  (ESI+) для ( $C_{21}H_{26}ClFN_6O_3S$ ) 497,3 (M+H)<sup>+</sup>.

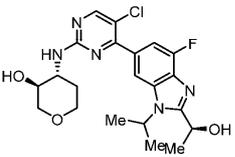
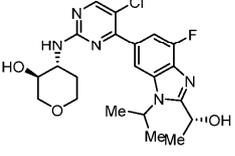
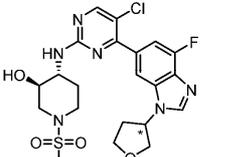
Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример A1). Следующие ниже примеры синтезировали с незначительными изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники. Если необходимо, разделение энантиомеров проводили стандартными методами, известными в данной области техники, такими как хиральная SFC или HPLC, с получением отдельных энантиомеров.

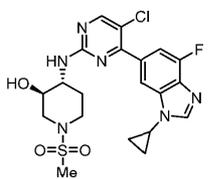
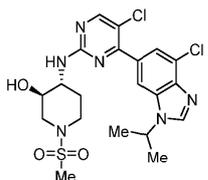
Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
A2	 (3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-	481,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	$^1H$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.44 (d, $J=4,03$ Гц, 1H), 8.16-8.03 (m, 1H), 7.71-7.50 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 1H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.90-4.74 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.64 (s,

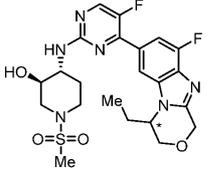
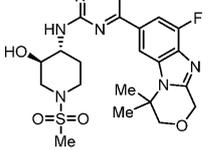
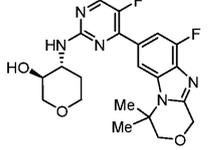
	(метансульфонил)пиперидин-3-ол		3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.60 (d, $J=6,85$ Гц, 6H), 1.57-1.50 (m, 1H)
A3	 <p>4-(1-<i>tert</i>-бутил-4-фтор-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил)-5-фтор-<i>N</i>-(1-метилпиперидин-4-ил)пиримидин-2-амин</p>	401,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.51 (br s, 1H), 8.43-8.34 (m, 3H), 7.82 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 11H)
A4	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	463,3 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 7.32 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5.27 (br d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.73-3.44 (m, 3H), 3.05-2.87 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 1H), 1.61 (d, $J=6,3$ Гц, 7H)
A5	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[5-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	463,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.39-8.09 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.20 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.03 (br s, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.20-

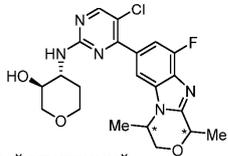
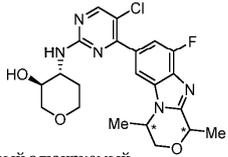
			2.00 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 7H)
<b>A6</b>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-((5-хлор-4-[5-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	497,3 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7.66-7.48 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =10,5 Гц, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> =4,3 Гц, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.88 (br s, 4H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.60-1.45 (m, 7H)
<b>A7</b>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-((5-фтор-4-[5-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	481,3 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.42 (d, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =10,8 Гц, 1H), 7.32 (br s, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> =4,5 Гц, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.60-1.45 (m, 7H)
<b>A8</b>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[[5-хлор-4-(4-фтор-1,2-диметил-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил)пиримидин-2-ил]амино}-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	469,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.60-7.31 (m, 2H), 5.22 (d, <i>J</i> =4,5 Гц, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.04 (br s, 1H), 1.59-1.42 (m, 1H)

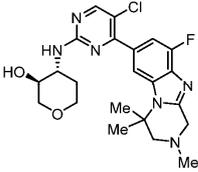
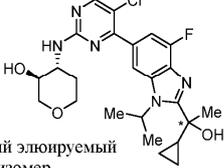
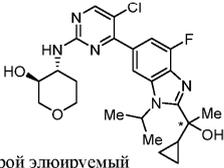
<p><b>A9</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-([5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1<i>H</i>-пирроло[1,2-<i>a</i>]бензимидазол-7-ил)пиримидин-2-ил]амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>509,3 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.42 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.59-7.32 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.59 (br d, <i>J</i>=10,0 Гц, 2H), 3.48 (br d, <i>J</i>=11,7 Гц, 1H), 3.08 (t, <i>J</i>=7,5 Гц, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.05 (br s, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.52 (br d, <i>J</i>=11,7 Гц, 1H)</p>
<p><b>A10</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-([5-хлор-4-[(4<i>S</i>)-9-фтор-4-метил-3,4-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[4,3-<i>a</i>]бензимидазол-7-ил]пиримидин-2-ил]амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>511,2 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.58-7.39 (m, 2H), 5.22 (d, <i>J</i>=4,5 Гц, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.70 (br d, <i>J</i>=5,5 Гц, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.82 (br d, <i>J</i>=5,8 Гц, 1H), 3.67- 3.57 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 4H), 2.70- 2.60 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 4H)</p>
<p><b>A11</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-([5-хлор-4-[(4<i>R</i>)-9-фтор-4-метил-3,4-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[4,3-<i>a</i>]бензимидазол-7-ил]пиримидин-2-ил]амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>511,2 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 5.23 (d, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i>=3,0, 12,0 Гц, 1H), 4.19 (ddd, <i>J</i>=3,5, 6,3, 10,0 Гц, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H),</p>

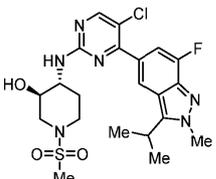
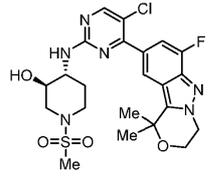
	(метансульфонил)пиперидин-3-ол		2.90 (s, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.62-1.46 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6,3$ Гц, 3H)
<b>A12</b>	 <p>1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2- ил}-(1<i>S</i>)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2- ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6- ил}пиримидин-2-ил)амино]-2,3- дидезокси-<i>D</i>-трео-пентитол</p>	450,1 [ $M+H$ ] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.37-8.31 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (br d, $J=11,5$ Гц, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 5.23 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 4.03-3.88 (m, 3H), 3.63 (dt, $J=4,8, 9,4$ Гц, 1H), 3.48 (dt, $J=2,0, 11,6$ Гц, 1H), 3.21 (dd, $J=9,8, 11,0$ Гц, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.75- 1.53 (m, 10H)
<b>A13</b>	 <p>1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2- ил}-(1<i>R</i>)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2- ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6- ил}пиримидин-2-ил)амино]-2,3- дидезокси-<i>D</i>-трео-пентитол</p>	450,3 [ $M+H$ ] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.43 (s, 1H), 8.09-7.83 (m, 1H), 7.59-7.32 (m, 2H), 5.79 (br d, $J=6,4$ Гц, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.96 (br d, $J=5,2$ Гц, 1H), 3.88- 3.78 (m, 3H), 3.51 (br s, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 1.96 (br s, 1H), 1.65-1.55 (m, 10H); один сигнал, перекрытый остаточной водой
<b>A14</b>	 <p>*первый элюируемый стереоизомер</p> <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-</p>	511,1 [ $M+H$ ] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.44 (s, 2H), 7.98 (br s, 1H), 7.64-7.36 (m, 2H), 5.36 (br s, 1H), 5.22 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.07 (br d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.67-

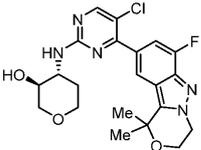
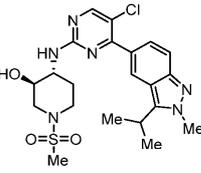
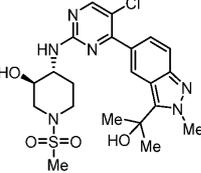
	(оксолан-3-ил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол		3.56 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.66 (br t, $J=10,8$ Гц, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 1H)
<b>A15</b>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({[5-хлор-4-(1-циклопропил-4-фтор-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил)пиримидин-2-ил]амино}-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	481,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (4500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=1,0$ , 11,7 Гц, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.85 (ddd, $J=1,8$ , 4,7, 11,7 Гц, 1H), 3.76 (dt, $J=4,9$ , 9,0 Гц, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.96 (dt, $J=2,7$ , 11,9 Гц, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.77 (dd, $J=9,5$ , 11,6 Гц, 1H), 2.25 (br dd, $J=3,7$ , 13,4 Гц, 1H), 1.80-1.61 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H)
<b>A16</b>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({[5-хлор-4-[4-хлор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил]амино}-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	521,1 [M+Na] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7.55 (br s, 1H), 5.23 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4.83 (td, $J=6,7$ , 13,4 Гц, 1H), 3.81 (br d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 4H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.64-1.46 (m, $J=6,7$ Гц, 7H)

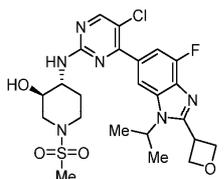
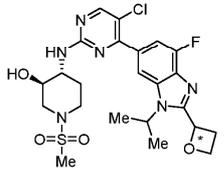
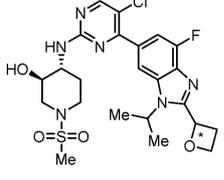
<p><b>A17</b></p>	 <p>*первый элюируемый стереоизомер</p> <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-{{[4-(4-этил-9-фтор-3,4-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[4,3-<i>a</i>]бензимидазол-7-ил)-5-фторпиримидин-2-ил]амино}-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>509,0 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> 8.45 (d, <i>J</i>=4,0 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i>=12,0 Гц, 1H), 7.24 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 5.21 (d, <i>J</i>=4,5 Гц, 1H), 5.13-5.02 (m, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.22 (d, <i>J</i>=12,0 Гц, 1H), 4.04 (dd, <i>J</i>=3,5, 12,3 Гц, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 4H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 1H), 0.99 (t, <i>J</i>=7,5 Гц, 3H); [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-66 (c=0,1, MeOH)</p>
<p><b>A18</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-{{[5-фтор-4-(9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[4,3-<i>a</i>]бензимидазол-7-ил)пиримидин-2-ил]амино}-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>509,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> 8.45 (d, <i>J</i>=3,8 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (br d, <i>J</i>=11,8 Гц, 1H), 7.26 (br d, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 5.23 (d, <i>J</i>=4,5 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 4H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.11 (br s, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.56-1.46 (m, 1H)</p>
<p><b>A19</b></p>	 <p>1,5-ангидро-2,3-дидезокси-3-{{[5-</p>	<p>432,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>)  <math>\delta</math> 8.44 (d, <i>J</i>=4,0 Гц, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i>=12,0 Гц, 1H), 7.23 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 5.02-4.93 (m, 3H), 3.93 (s, 2H),</p>

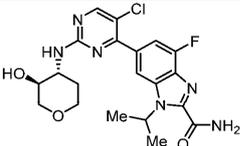
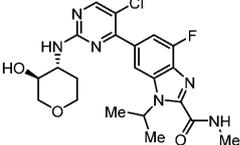
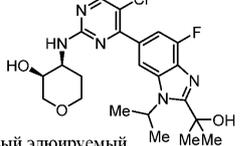
	фтор-4-(9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -[1,4]оксазино[4,3- <i>α</i> ]бензимидазол-7-ил)пиримидин-2-ил]амино}- <i>D</i> - <i>трео</i> -пентитол		3.87-3.76 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.06 (t, <i>J</i> =10,4 Гц, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> =1,8 Гц, 6H), 1.56-1.44 (m, 1H)
<b>A20</b>	 <p>*второй элюируемый стереоизомер</p> <p>1,5-ангидро-3-{[5-хлор-4-(9-фтор-1,4-диметил-3,4-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[4,3-<i>α</i>]бензимидазол-7-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2,3-дидезокси-<i>D</i>-<i>трео</i>-пентитол</p>	447,8 [ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.33 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =1,2, 11,2 Гц, 1H), 5.29 (br d, <i>J</i> =5,9 Гц, 1H), 4.99 (q, <i>J</i> =6,6 Гц, 1H), 4.48 (q, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 2H), 4.06 (dd, <i>J</i> =5,0, 11,4 Гц, 1H), 3.99 (br dd, <i>J</i> =4,3, 11,3 Гц, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.63 (dt, <i>J</i> =5,0, 9,4 Гц, 1H), 3.46 (dt, <i>J</i> =2,1, 11,8 Гц, 1H), 3.18 (t, <i>J</i> =10,7 Гц, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 3H)
<b>A21</b>	 <p>*первый элюируемый стереоизомер</p> <p>1,5-ангидро-3-{[5-хлор-4-(9-фтор-1,4-диметил-3,4-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[4,3-<i>α</i>]бензимидазол-7-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2,3-дидезокси-<i>D</i>-<i>трео</i>-пентитол</p>	447,8 [ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.33 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =1,1, 11,2 Гц, 1H), 5.28 (br d, <i>J</i> =5,7 Гц, 1H), 5.06-4.72 (m, 2H), 4.48 (q, <i>J</i> =6,6 Гц, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 2H), 4.06 (dd, <i>J</i> =5,0, 11,4 Гц, 1H), 3.99 (br dd, <i>J</i> =4,3, 11,7 Гц, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.63 (dt, <i>J</i> =4,8, 9,4 Гц, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.18 (t, <i>J</i> =10,6 Гц, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H),

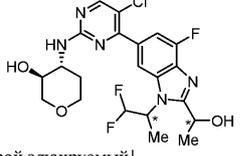
			1.81 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.64 (d, $J=6,6$ Гц, 3H)
<b>A22</b>	 <p>1,5-ангидро-3-([5-хлор-4-(9-фтор-2,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидропиридино[1,2-<math>\alpha</math>]бензимидазол-7-ил)пиримидин-2-ил]амино)-2,3-дидезокси-<i>D</i>-трео-пентитол</p>	461,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.41 (s, 1H), 8.09-7.88 (m, 1H), 7.47 (br s, 2H), 4.94 (br d, $J=5,4$ Гц, 1H), 3.86-3.71 (m, 5H), 3.50 (br s, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.03 (br t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.95 (br s, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.56-1.48 (m, 1H)
<b>A23</b>	 <p>*первый элюируемый стереоизомер</p> <p>1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[2-(1-циклопропил-1-гидроксизтил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-<i>D</i>-трео-пентитол</p>	490,0 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.42 (s, 1H), 8.12-7.87 (m, 1H), 7.63-7.26 (m, 2H), 5.90-5.75 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.98 (br d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3.94-3.76 (m, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.03 (br t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2.05-1.87 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 9H), 1.51 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 1.42-1.31 (m, 1H), 0.74-0.61 (m, 1H), 0.55-0.34 (m, 3H); [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>22</sup> = -6 ( $c=0,1$ , MeOH)
<b>A24</b>	 <p>*второй элюируемый стереоизомер</p>	490,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.42 (s, 1H), 8.13-7.81 (m, 1H), 7.62-7.15 (m, 2H), 5.90-5.75 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.97 (br d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3.94-3.70

	1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол		(m, 3H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.03 (br t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2.04-1.84 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 9H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 1H), 0.74-0.63 (m, 1H), 0.59-0.30 (m, 3H); $[\alpha]_D^{22}=-22$ ( $c=0,1$ , MeOH)
A25	 <p>(3R,4R)-4-({5-хлор-4-[7-фтор-2-метил-3-(пропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	496,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.40 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.57-7.34 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.79 (br s, 1H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.66 (br t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.46 (br d, $J=6,7$ Гц, 6H)
A26	 <p>(3R,4R)-4-({5-хлор-4-(7-фтор-1,1-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-<i>b</i>]индазол-9-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	525,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.68-7.24 (m, 2H), 5.22 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4.46 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 4.22 (br t, $J=4,6$ Гц, 2H), 3.93-3.72 (m, 1H), 3.60 (br d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3.49 (br d, $J=11,3$ Гц, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.74-2.55 (m, 2H), 2.07 (br d, $J=10,8$ Гц, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.53 (br d, $J=10,0$ Гц, 1H)

<p><b>A27</b></p>	 <p>1,5-ангидро-3-[[5-хлор-4-(7-фтор-1,1-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-<i>b</i>]индазол-9-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2,3-дидезокси-D-<i>прео</i>-пентитол</p>	<p>448,0 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.57-7.34 (m, 2H), 4.94 (d, <i>J</i>=5,3 Гц, 1H), 4.45 (t, <i>J</i>=5,0 Гц, 2H), 4.21 (t, <i>J</i>=4,9 Гц, 2H), 3.86-3.77 (m, 3H), 3.49 (br d, <i>J</i>=4,1 Гц, 1H), 3.03 (t, <i>J</i>=10,5 Гц, 1H), 1.94 (br s, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.57-1.40 (m, 1H); один протон, перекрытый пиком растворителя</p>
<p><b>A28</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[2-метил-3-(пропан-2-ил)-2<i>H</i>-индазол-5-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>479,3 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 8.32-8.22 (m, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.51-7.35 (m, 1H), 5.22 (d, <i>J</i>=4,3 Гц, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.65-3.53 (m, 3H), 3.53-3.47 m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.46 (d, <i>J</i>=6,8 Гц, 6H)</p>
<p><b>A29</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-2<i>H</i>-индазол-5-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>495,3 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.39 (s, 1H), 8.37-8.24 (m, 1H), 7.60 (br d, <i>J</i>=7,0 Гц, 2H), 7.53-7.38 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.22 (d, <i>J</i>=4,5 Гц, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.58-1.46</p>

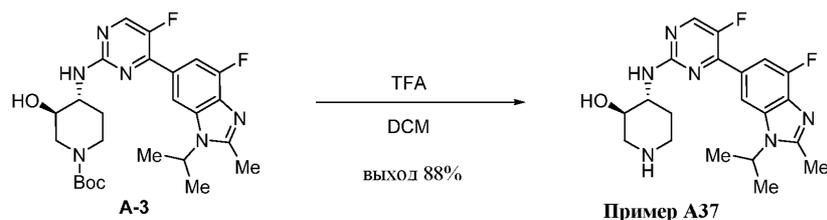
			(m, 1H)
<b>A30</b>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(оксетан-3-ил)-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	539,2 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , VT 80°C) δ 8.39 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =0,9, 11,9 Гц, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 5.05-4.93 (m, 5H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> =4,6 Гц, 2H), 2.95-2.83 (m, 4H), 2.78-2.63 (m, 1H), 2.12 (dd, <i>J</i> =3,4, 13,4 Гц, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H)
<b>A31</b>	 <p>*первый элюируемый стереоизомер (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(оксетан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	538,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.09-7.96 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> =7,1, 7,9 Гц, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 7H)
<b>A32</b>		539,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.09-7.97 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> =7,0, 7,9 Гц, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H),

	<p>*второй элюируемый стереоизомер</p> <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(оксетан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>		<p>4.78-4.69 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, <math>J=1,0</math>, 6,9 Гц, 7H)</p>
<b>A33</b>	 <p>1,5-ангидро-3-({4-[2-карбамоил-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-<i>D</i>-<i>трео</i>-пентитол</p>	<p>449,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.51-8.38 (m, 2H), 8.18-7.99 (m, 2H), 7.65-7.42 (m, 2H), 6.04-5.80 (m, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 3H), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.62 (d, <math>J=7,0</math> Гц, 6H), 1.53-1.37 (m, 1H)</p>
<b>A34</b>	 <p>1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(метилкарбамоил)-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-<i>D</i>-<i>трео</i>-пентитол</p>	<p>463,2 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.15-8.04 (m, 1H), 7.54 (d, <math>J=11,5</math> Гц, 1H), 6.04-5.83 (m, 1H), 4.04-3.84 (m, 3H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.70 (d, <math>J=6,8</math> Гц, 6H), 1.67-1.57 (m, 1H)</p>
<b>A35</b>	 <p>*первый элюируемый стереоизомер</p>	<p>464,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 8.05-7.87 (m, 1H), 7.53-7.27 (m, 1H), 7.06-6.90 (m, 1H), 5.98-5.66 (m, 2H), 5.06-4.75 (m, 1H), 4.06-</p>

	1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-эритро-пентитол		3.94 (m, 1H), 3.87-3.68 (m, 3H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 1H), 1.66 (s, 6H), 1.63-1.55 (m, 7H); $[\alpha]_D^{20} = -41,9$ ( $c=0,14$ , MeOH)
<b>A36</b>	 <p>* второй элюируемый стереоизомер</p> <p>1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-<i>D</i>-трео-пентитол</p>	485,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.42 (s, 1H), 8.13-7.73 (m, 1H), 7.60-7.27 (m, 2H), 6.63-6.40 (m, 1H), 6.00-5.82 (m, 1H), 5.55-5.41 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 5.01-4.85 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 3H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.04-1.85 (m, 1H), 1.68 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1.62 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1.55-1.42 (m, 1H); $[\alpha]_D^{22} = -37,3$ ( $c=0,1$ , MeOH)

Пример А37 (схема А-2): получение (3*R*,4*R*)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-3-ола.

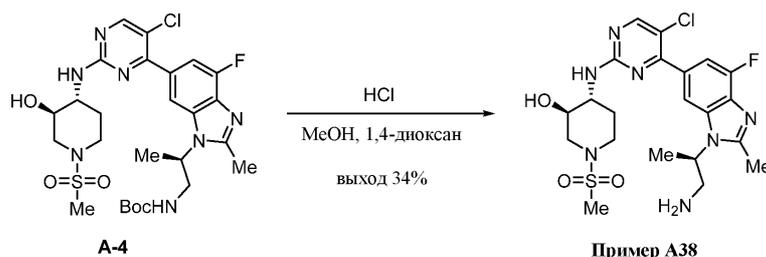
Схема А-2.



Раствор трет-бутил-(3*R*,4*R*)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (А-3) (полученного, как показано в примере А1; 1,25 г; 2,49 ммоль) в DCM (10 мл) обрабатывали TFA (10 мл) и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Смесь концентрировали, и неочищенный остаток помещали в DCM (10 мл). pH доводили до значения примерно 7-8 с помощью NH<sub>4</sub>OH. Продукт экстрагировали водой (20 мл). Водную фазу промывали DCM (3×15 мл). В водном слое образовывалось белое твердое вещество, которое собирали посредством фильтрации с получением (3*R*,4*R*)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-3-ола (пример А37) (880 мг; выход 88%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.47 (d,  $J=3,8$  Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73-7.57 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.90-4.72 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.90-3.77 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.59 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H);  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O) 403,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример А38 (схема А-3): получение (3*R*,4*R*)-4-[(4-{1-[(2*R*)-1-аминопропан-2-ил]-4-фтор-2-метил-1*H*-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.

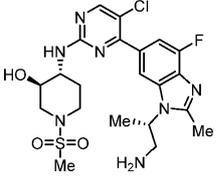
Схема А-3.

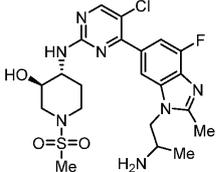
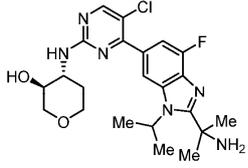
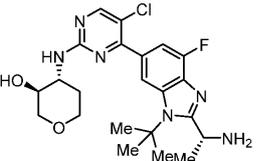


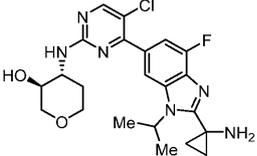
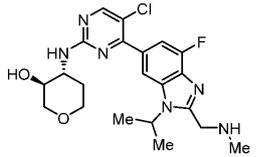
К раствору трет-бутил-({2*R*)-2-[6-(5-хлор-2-{{(3*R*,4*R*)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил}амино}пиримидин-4-ил)-4-фтор-2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил]пропил}карбамата (А-4) (полученного, как показано в примере А1, 130 мг; 0,212 ммоль) в MeOH (2,5 мл) по каплям добавляли раствор HCl (4,0 М в 1,4-диоксане; 2,5 мл) при 0°C. После добавления реакционный раствор перемешивали при ком-

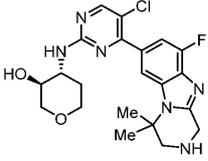
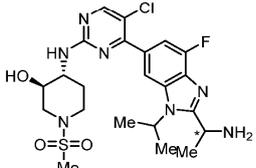
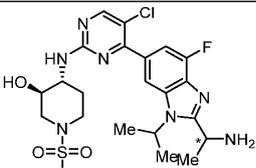
натной температуре в течение 2 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке DuraShell (150×25 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 7-37% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% HCl) со скоростью потока 30 мл/мин с получением (3R,4R)-4-[(4-{1-[(2R)-1-аминопропан-2-ил]-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример А38) (39,5 мг; выход 34%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.39 (s, 1H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.67-7.52 (m, 1H), 5.06-4.79 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.64 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1.58-1.45 (m, 1H); m/z (ESI+) для (C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S) 512,2 (M+H)<sup>+</sup>.

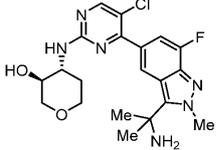
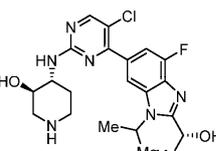
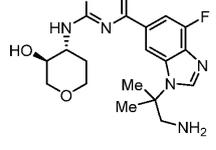
Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ола (пример А37) (схема А-2) и (3R,4R)-4-[(4-{1-[(2R)-1-аминопропан-2-ил]-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример А38) (схема А-3). Следующие ниже примеры были синтезированы с некритическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники. Если необходимо, разделение энантиомеров проводили посредством стандартных методов, известных в данной области техники, таких как хиральная SFC или HPLC, с получением отдельных энантиомеров.

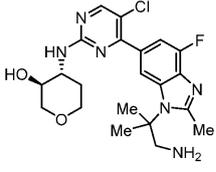
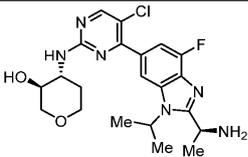
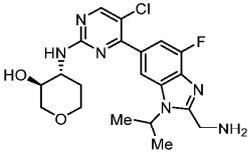
Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
А39	 (3R,4R)-4-[(4-{1-[(2S)-1-аминопропан-2-ил]-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол	534,2 [M+Na] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.45-8.27 (m, 1H), 8.03-7.87 (m, 1H), 7.65-7.49 (m, 1H), 5.08-4.85 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.54-3.35 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 4H), 2.75-2.61 (m, 4H), 2.12-1.95 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 4H)

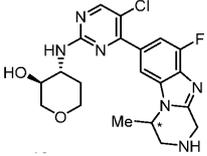
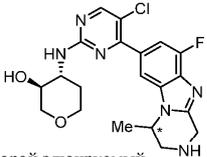
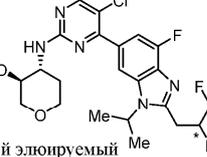
<p><b>A40</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[1-(2-аминопропил)-4-фтор-2-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>512,2 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.39 (s, 1H), 8.01-7.82 (m, 1H), 7.58-7.31 (m, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.51- 3.42 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.82- 2.73 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.24 (d, <i>J</i>=6,5 Гц, 3H)</p>
<p><b>A41</b></p>	 <p>3-({4-[2-(2-аминопропан-2-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-<i>D</i>-трео-пентитол</p>	<p>463,4 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.05-7.81 (m, 1H), 7.57-7.22 (m, 2H), 6.24-6.06 (m, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.32- 3.30 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 12H), 1.53- 1.40 (m, 1H)</p>
<p><b>A42</b></p>	 <p>3-[(4-{2-[(1<i>R</i>)-1-аминоэтил]-1-трет-бутил-4-фтор-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-<i>D</i>-трео-пентитол</p>	<p>463,4 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.25-8.14 (m, 1H), 7.56-7.38 (m, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.65- 3.57 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.94 (s, 9H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.59 (d, <i>J</i>=6,6 Гц, 3H)</p>

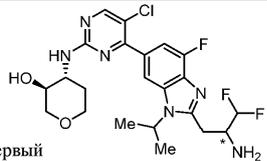
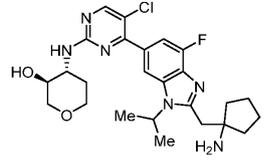
<p><b>A43</b></p>	 <p>3-({4-[2-(1-аминоциклопропил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>461,3 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.03-7.82 (m, 1H), 7.57-7.22 (m, 2H), 5.50-5.24 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 3.91-3.75 (m, 3H), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.09- 2.96 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.06-1.86 (m, 1H), 1.62 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 6H), 1.56-1.41 (m, 1H), 1.21- 1.13 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 2H)</p>
<p><b>A44</b></p>	 <p>1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(метиламино)метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>448,9 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.05-7.75 (m, 1H), 7.55-7.26 (m, 2H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.04-1.84 (m, 1H), 1.58 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 6H), 1.53-1.40 (m, 1H)</p>
<p><b>A45</b></p>	 <p>3-({4-[2-(2-амино-2-метилпропил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>477,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79- 7.70 (m, 1H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.08-3.88 (m, 3H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.82- 1.71 (m, 7H), 1.57 (s, 6H)</p>

<p><b>A46</b></p>	 <p>1,5-ангидро-3-([5-хлор-4-(9-фтор-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридино[1,2-α]бензимидазол-7-ил)пиримидин-2-ил]амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>447,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.38 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.39 (br d, <i>J</i>=7,8 Гц, 2H), 4.95 (d, <i>J</i>=5,3 Гц, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (br dd, <i>J</i>=5,3, 10,8 Гц, 3H), 3.49 (br s, 1H), 3.30 (br t, <i>J</i>=11,2 Гц, 1H), 3.07-2.94 (m, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.49 (br d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H)</p>
<p><b>A47</b></p>	 <p>*отдельный стереоизомер</p> <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[2-(1-аминоэтил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>526,3 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.57-7.31 (m, 2H), 5.23 (d, <i>J</i>=4,5 Гц, 1H), 5.15 (td, <i>J</i>=6,9, 14,0 Гц, 1H), 4.35 (q, <i>J</i>=6,5 Гц, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.61 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 2H), 3.50 (br d, <i>J</i>=12,3 Гц, 1H), 2.93-2.82 (m, 4H), 2.66 (br t, <i>J</i>=11,0 Гц, 1H), 2.20-2.04 (m, 3H), 1.67-1.42 (m, 10H); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-13,3 (с=0,1, MeOH)</p>
<p><b>A48</b></p>	 <p>*отдельный стереоизомер</p> <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[2-(1-аминоэтил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>526,3 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.43 (s, 1H), 8.05-7.87 (m, 1H), 7.59-7.30 (m, 2H), 5.23 (d, <i>J</i>=4,5 Гц, 1H), 5.15 (quin, <i>J</i>=6,9 Гц, 1H), 4.35 (q, <i>J</i>=6,5 Гц, 1H), 3.81 (br d, <i>J</i>=5,8 Гц, 1H), 3.61 (br d, <i>J</i>=9,3 Гц, 2H), 3.49 (br d, <i>J</i>=12,3 Гц, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.16 (br s, 3H), 1.63-1.47 (m, 10H); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-18,1 (с=0,1, MeOH)</p>

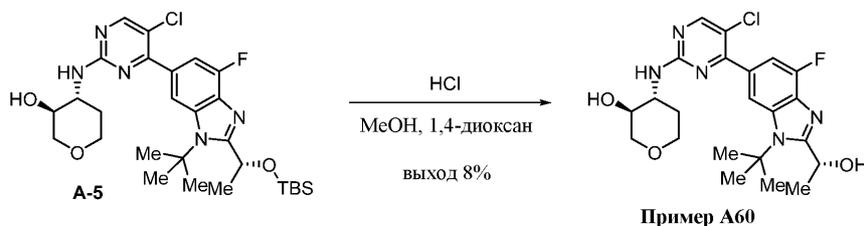
<p><b>A49</b></p>	 <p>3-({4-[3-(2-аминопропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>435,0 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.53-8.26 (m, 2H), 7.61-7.28 (m, 2H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.49 (s, 3H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.57-1.41 (m, 1H)</p>
<p><b>A50</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1<i>R</i>)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]пиперидин-3-ол</p>	<p>448,9 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 80°C) δ 8.87 (br. s, 1H), 8.64 (br. s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 1H), 7.51-7.38 (m, 2H), 5.24 (hept, <i>J</i>=7,6, 7,1 Гц, 1H), 5.13 (q, <i>J</i>=6,5 Гц, 1H), 3.38-3.23 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 9H); два протона, перекрытые пиком растворителя</p>
<p><b>A51</b></p>	 <p>3-({4-[1-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-фтор-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>435,0 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07-7.92 (m, 1H), 7.52-7.30 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 3H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.38-3.21 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 3H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.54-1.40 (m, 1H)</p>

<p><b>A52</b></p>	 <p>3-({4-[1-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>448,9 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8.50-8.33 (m, 1H), 8.24-8.13 (m, 1H), 7.78-7.64 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 3H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.15-2.97 (m, 3H), 2.12-1.97 (m, 7H), 1.77-1.55 (m, 1H)</p>
<p><b>A53</b></p>	 <p>3-[(4-{2-[(1S)-1-аминоэтил]-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>448,9 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.07-7.87 (m, 1H), 7.54-7.25 (m, 2H), 5.15-5.00 (m, 1H), 4.97-4.85 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 3H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.60 (d, <i>J</i>=6,6 Гц, 6H), 1.55-1.45 (m, 4H)</p>
<p><b>A54</b></p>	 <p>3-({4-[2-(аминометил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>435,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) при 80°C δ 8.40 (s, 1H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.48 (br d, <i>J</i>=11,0 Гц, 1H), 7.21-7.11 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 1H), 1.73-1.49 (m, 7H)</p>

<p><b>A55</b></p>	 <p>*первый элюируемый стереоизомер</p> <p>1,5-ангидро-3-{[5-хлор-4-(9-фтор-4-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридино[1,2-<math>\alpha</math>]бензимидазол-7-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>433,1</p> <p>[M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.42 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.58-7.31 (m, 2H), 4.95 (d, <i>J</i>=5,3 Гц, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.20-4.02 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 3H), 3.51 (br d, <i>J</i>=5,3 Гц, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H), 1.95 (br d, <i>J</i>=12,0 Гц, 1H), 1.50 (d, <i>J</i>=6,5 Гц, 4H); [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup>=27,7 (с=0,13, MeOH)</p>
<p><b>A56</b></p>	 <p>*второй элюируемый стереоизомер</p> <p>1,5-ангидро-3-{[5-хлор-4-(9-фтор-4-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридино[1,2-<math>\alpha</math>]бензимидазол-7-ил)пиримидин-2-ил]амино}-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>433,2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.47-8.34 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.62-7.32 (m, 2H), 4.94 (d, <i>J</i>=5,3 Гц, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.82 (br dd, <i>J</i>=4,9, 10,7 Гц, 3H), 3.50 (br s, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 1.97 (br s, 1H), 1.58-1.41 (m, 4H); [<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup>=48,2 (с=0,13, MeOH)</p>
<p><b>A57</b></p>	 <p>*второй элюируемый стереоизомер</p> <p>3-({4-[2-(2-амино-3,3-дифторпропил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-</p>	<p>499,4</p> <p>[M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.41 (s, 1H), 8.08-7.80 (m, 1H), 7.57-7.28 (m, 2H), 6.26-5.80 (m, 1H), 5.01-4.78 (m, 2H), 3.91-3.73 (m, 3H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.08-2.89 (m, 2H), 2.04-1.80 (m, 3H), 1.66-1.55 (m, 6H), 1.53-1.44 (m, 1H)</p>

	хлорпиримидин-2-ил}амино)-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол		
<b>A58</b>	 <p>*первый элюируемый стереоизомер</p> <p>3-((4-[2-(2-амино-3,3-дифторпропил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	499,0 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.56-7.17 (m, 2H), 6.21 (td, J=55,6, 3,2 Гц, 1H), 4.91 (dq, J=20,7, 6,9, 6,1 Гц, 2H), 3.98-3.69 (m, 4H), 3.51 (s, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.21-2.89 (m, 2H), 1.97 (br s, 1H), 1.60 (dd, J=6,9, 3,5 Гц, 6H), 1.57-1.45 (m, 1H)
<b>A59</b>	 <p>3-[(4-{2-[(1-аминоциклопентил)-метил]-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	503,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (d, J=11,5 Гц, 1H), 5.07-4.91 (m, 1H), 4.03-3.85 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.77-1.56 (m, 11H)

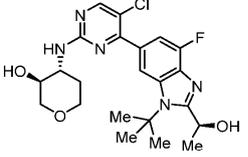
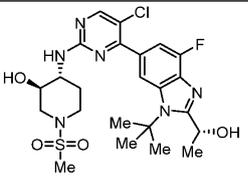
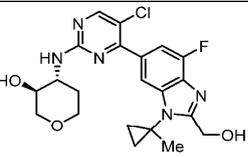
Пример A60 (схема A-4): получение 1,5-ангидро-3-[(4-{1-трет-бутил-4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола. Схема A-4.

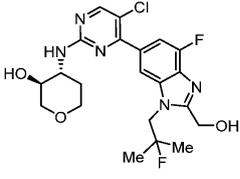
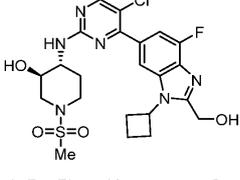
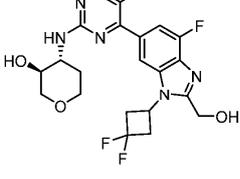


К раствору 1,5-ангидро-3-[(4-{1-трет-бутил-2-[(1R)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил]-4-фтор-1H-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (A-5) (полученного, как показано в примере A1; 70,0 мг; 0,121 ммоль) в MeOH (1,0 мл) по каплям добавляли HCl (4,0 н. в 1,4-диоксане; 3,0 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при 30°C в течение 4 часов. Анализ ТСХ показал израсходование исходного вещества. Раствор подщелачивали NH<sub>4</sub>OH до значения pH примерно 9 и затем концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Boston Uni C-18 (40×150 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 13-53% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% HCl) со скоростью потока 60 мл/мин. Вещество повторно очищали посредством препаративной HPLC на колонке DuraShell (150×25 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 27-47% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин с получением 1,5-ангидро-3-[(4-{1-трет-бутил-4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример A60) (4,2 мг; выход 8%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.54-7.32 (m, 1H), 5.53 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.95 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.50 (br d, J=1,2 Гц, 1H), 3.03 (br t, J=10,3 Гц, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.88 (s, 9H), 1.67 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1.56-1.44 (m, 1H); один протон, перекрытый пиком растворителя; m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 464,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 1,5-ангидро-3-[(4-{1-трет-бутил-4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-бензимидазол-6-ил}-5-

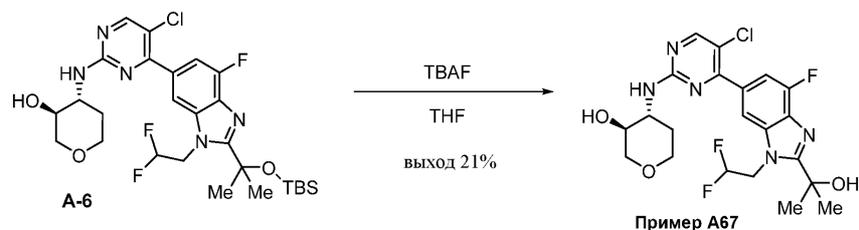
хлорпиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример А60) (схема А-4). Следующие ниже примеры были синтезированы с некритическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
А61	 <p>1,5-ангидро-3-[(4-{1-<i>трет</i>-бутил-4-фтор-2-[(1<i>S</i>)-1-гидроксиэтил]-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-<i>трео</i>-пентитол</p>	464,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =11,3 Гц, 1H), 5.46 (q, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 4.02-3.87 (m, 3H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.48 (td, <i>J</i> =11,7, 2,3 Гц, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.97 (s, 9H), 1.76 (d, <i>J</i> =6,4 Гц, 3H), 1.70-1.57 (m, 1H)
А62	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[(4-{1-<i>трет</i>-бутил-4-фтор-2-[(1<i>R</i>)-1-гидроксиэтил]-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил}-5-хлорпиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	541,0 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 8.26-7.97 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =53,2 Гц, 2H), 5.53 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 5.29-5.21 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.48 (d, <i>J</i> =12,0 Гц, 1H), 2.93-2.78 (m, 4H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.88 (s, 9H), 1.67 (d, <i>J</i> =6,2 Гц, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> =12,2 Гц, 1H)
А63	 <p>1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(1-метилциклопропил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-</p>	447,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =1,1 Гц, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =11,0 Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.07-3.92 (m, 3H), 3.67 (td, <i>J</i> =9,6, 4,9 Гц, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.49 (s, 2H), 1.36 (s, 2H)

	<i>трео</i> -пентитол		
<b>A64</b>	 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(2-фтор-2-метилпропил)-2-(гидроксиметил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D- <i>трео</i> -пентитол	468,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.42 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 5.72 (t, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 4.91 (dd, <i>J</i> =5,4, 1,3 Гц, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> =22,6 Гц, 2H), 3.82 (qt, <i>J</i> =10,8, 6,4 Гц, 3H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.04 (t, <i>J</i> =10,4 Гц, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.50 (qd, <i>J</i> =12,0, 4,5 Гц, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)
<b>A65</b>	 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-({5-хлор-4-[1-циклобутил-4-фтор-2-(гидроксиметил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол	524,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.61 (br s, 2H), 5.25 (td, <i>J</i> =8,9, 17,6 Гц, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.61 (br d, <i>J</i> =10,3 Гц, 2H), 3.49 (br d, <i>J</i> =12,1 Гц, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.85 (br t, <i>J</i> =9,8 Гц, 3H), 2.71-2.54 (m, 3H), 2.13-1.84 (m, 3H), 1.55 (br s, 1H)
<b>A66</b>	 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[1-(3,3-дифторциклобутил)-4-фтор-2-(гидроксиметил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D- <i>трео</i> -пентитол	483,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.46 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.77-7.37 (m, 2H), 5.30 (br d, <i>J</i> =3,7 Гц, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.64-3.43 (m, 3H), 3.43-3.25 (m, 3H), 3.04 (t, <i>J</i> =10,4 Гц, 1H), 2.16-1.86 (m, 1H), 1.61-1.39 (m, 1H)
	ил}амино)-2,3-дидезокси-D- <i>трео</i> -пентитол		

Пример A67 (схема A-5): получение 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[1-(2,2-дифторэтил)-4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола.

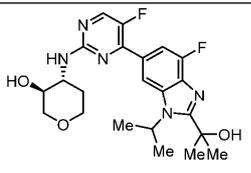
Схема A-5.



К желтому раствору 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[1-(2,2-дифторэтил)-4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (A-6) (полученного, как показано в примере A1; 200 мг; 0,33 ммоль) в THF (10,0 мл) добавляли TBAF (174 мг; 0,67 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего анализ LCMS показал полный расход исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали. Остаток помещали в EtOAc (50 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2×50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на

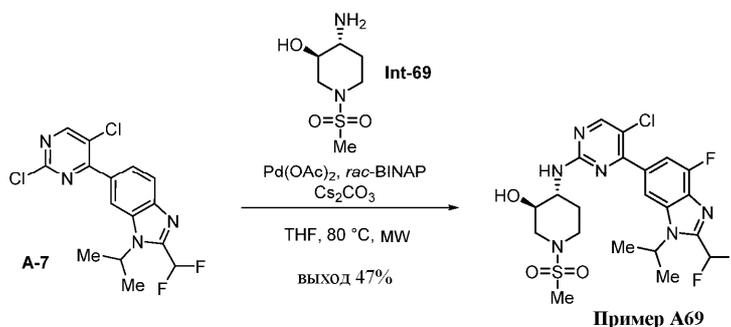
колонке DuraShell (150×25 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 26-46% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин с получением 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[1-(2,2-дифторэтил)-4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример А67) (34,2 мг; выход 21%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.42 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56-7.34 (m, 2H), 6.41 (tt, J=55,9, 4,3 Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.04 (td, J=14,0, 4,2 Гц, 2H), 4.93 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.03 (t, J=10,4 Гц, 1H), 2.04-1.83 (m, 1H), 1.68 (d, J=1,8 Гц, 6H), 1.56-1.42 (m, 1H); один протон, перекрытый пиком растворителя; m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 486,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[1-(2,2-дифторэтил)-4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример А67) (схема А-5). Следующий ниже пример был синтезирован с некритическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
A68	 1,5-ангидро-2,3-дидезокси-3-(5-фтор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-D-трео-пентитол	448,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.43 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (d, J=12,1 Гц, 1H), 7.19 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.92-5.70 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.91-3.73 (m, 3H), 3.62-3.46 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 1H), 1.67 (s, 6H), 1.65-1.44 (m, 7H); один протон, перекрытый пиком растворителя

Пример А69 (схема А-6): получение (3R,4R)-4-(5-хлор-4-[2-(дифторметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.

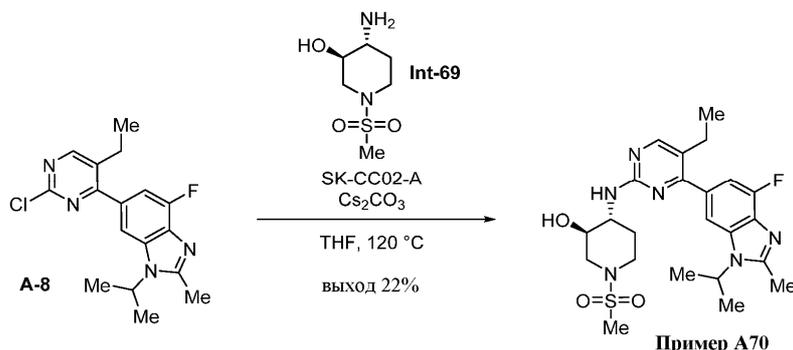
Схема А-6.



К раствору 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-2-(дифторметил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (А-7) (полученного, как показано в примере А1; 49,6 мг; 0,132 ммоль) в THF (1,32 мл) добавляли (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол (Int-69) (38,5 мг; 0,198 ммоль), CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (129 мг; 0,397 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 мг; 0,0264 ммоль) и гас-BINAP (17 мг; 0,0264 ммоль). Смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 10 минут и затем перемешивали в течение 105 минут при 80 °C при микроволновом излучении. Анализ LCMS показал полный расход исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем фильтровали через фильтрующий диск (0,2 мкм). Вещество очищали посредством препаративной SFC на 3-гидроксифенил-связанной колонке Nacalai Cosmosil (150×20 мм), которую элюировали смесью 12-23% MeOH/CO<sub>2</sub> со скоростью потока 85 мл/мин с получением (3R,4R)-4-(5-хлор-4-[2-(дифторметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример А69) (33,1 мг; выход 47%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 80 °C) δ=8.43 (s, 1H), 8.10 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7.57-7.23 (m, 3H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.55 (d, J=13,1 Гц, 1H), 2.89-2.86 (s, 3H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.68 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1.63-1.59 (m, 1H); m/z (APCI) для (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S) 533,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример А70 (схема А-7): получение (3R,4R)-4-({5-этил-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.

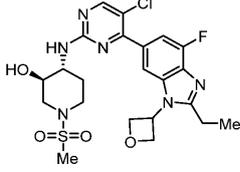
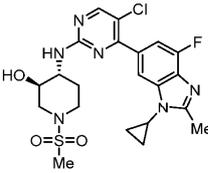
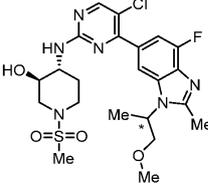
Схема А-7.

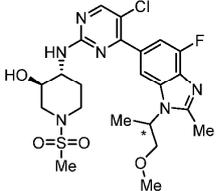
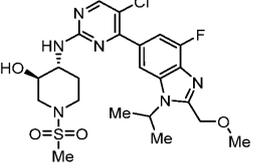
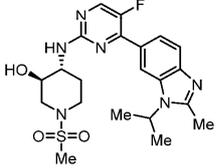


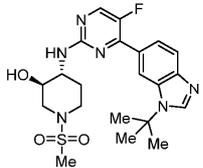
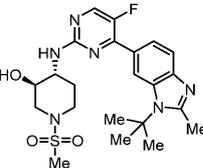
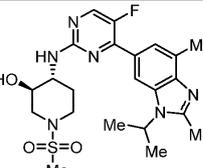
Раствор 6-(2-хлор-5-этилпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (А-8) (полученного, как показано в примере А1; 80,0 мг; 0,240 ммоль) в 2-метил-2-бутаноле (6 мл) обрабатывали  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (157 мг; 0,481 ммоль) и (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-олом (Int-69) (60,7 мг; 0,312 ммоль) и барботировали  $\text{N}_2$ . Добавляли хлор-2-(диметиламинометил)-ферроцен-1-ил-(динорборнилфосфин)палладий (SK-CC02-A) (14,6 мг; 0,024 ммоль), и смесь снова барботировали  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Неочищенную смесь объединяли со смесью, полученной во втором взаимодействии, проводимом аналогичным образом в масштабе 30 мг, и концентрировали. Остаток распределяли между водой (30 мл) и EtOAc (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали за две стадии сначала посредством препаративной ТСХ ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH, 10:1; Rf составляет 0,5) и затем посредством препаративной HPLC на колонке Xbridge (150x30 мм, размер частиц 10 мкм, температура колонки 25°C), которую элюировали смесью 15-55% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (плюс 0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) со скоростью потока 25 мл/мин с получением (3R,4R)-4-({5-этил-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример А70) (25,4 мг; выход 22%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.12 (br d, J=11,5 Гц, 1H), 6.99 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 5.24 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.57 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1.54-1.45 (m, J=10,0 Гц, 1H), 1.04 (t, J=7,5 Гц, 3H); m/z (ESI+) для ( $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$ ) 491,1 (M+H)<sup>+</sup>.

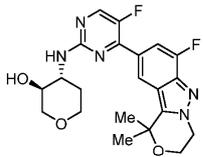
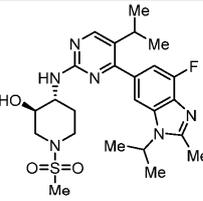
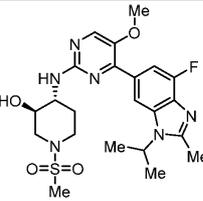
Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[2-(дифторметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ола (пример А70) (схема А-6) и (3R,4R)-4-({5-этил-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ола (пример А65) (схема А-7). Следующие ниже примеры были синтезированы с незначительными изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

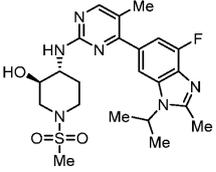
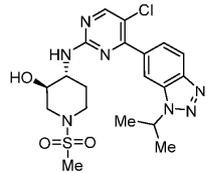
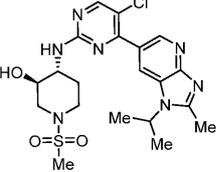
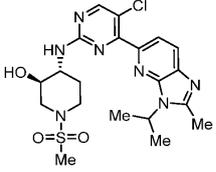
Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР

<p><b>A71</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[2-этил-4-фтор-1-(оксетан-3-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	<p>525,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (700 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.73-8.18 (m, 2H), 7.83-6.97 (m, 2H), 5.75 (ddd, <i>J</i>=13,2, 7,7, 5,4 Гц, 1H), 5.19-5.08 (m, 2H), 5.07-4.89 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.67-3.59 (m, 5H), 2.94-2.87 (m, 5H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.64 (t, <i>J</i>=10,3 Гц, 1H), 1.57-1.44 (m, 1H), 1.30 (t, <i>J</i>=7,5 Гц, 3H)</p>
<p><b>A72</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-{[5-хлор-4-(1-циклопропил-4-фтор-2-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил)пиримидин-2-ил]амино}-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	<p>495,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.96 (s, 1H) 7.30-7.57 (m, 1H) 6.99-7.11 (m, 1H) 6.89-6.98 (m, 1H) 4.74 (d, <i>J</i>=4,59 Гц, 1H) 3.30-3.38 (m, 1H) 3.15 (d, <i>J</i>=10,64 Гц, 2H) 3.04 (d, <i>J</i>=12,10 Гц, 2H) 2.44 (s, 3H) 2.41 (d, <i>J</i>=2,38 Гц, 1H) 2.21 (s, 1H) 2.18 (s, 3H) 1.01-1.15 (m, 1H) 0.72-0.82 (m, 3H) 0.56-0.64 (m, 2H)</p>
<p><b>A73</b></p>	 <p>*первый элюируемый стереоизомер</p> <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(1-метоксипропан-2-ил)-2-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	<p>527,5 [M+H]<sup>+</sup> (APCI)</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.39 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i>=11,8, 1,3 Гц, 1H), 7.16 (d, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 4.98 (d, <i>J</i>=4,6 Гц, 1H), 4.84 (ddd, <i>J</i>=8.4, 7.0, 4.7 Гц, 1H), 3.90 (dd, <i>J</i>=10.5, 8.5 Гц, 1H), 3.82 (ddd, <i>J</i>=12,3, 6,1, 4,3 Гц, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i>=10,5, 4,8 Гц, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (dd, <i>J</i>=10,4, 2,0 Гц, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.77-2.68 (m,</p>

			1H), 2.62 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 5H); [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>22</sup> =+42,1° (c=0,1, MeOH)
A74	 <p>*второй элюируемый стереоизомер</p> <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(1-метоксипропан-2-ил)-2-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	527,5 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.39 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =1,4 Гц, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =11,8, 1,3 Гц, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.91-4.73 (m, 1H), 3.89 (dd, <i>J</i> =10,5, 8,5 Гц, 1H), 3.82 (ddd, <i>J</i> =9,3, 7,9, 4,5 Гц, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> =10,5, 4,8 Гц, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 5H)
A75	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(метоксиметил)-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	527,1 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =0,98 Гц, 1H), 7.38-7.51 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.75-3.89 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> =6,97 Гц, 6H), 1.57-1.48 (m, 1H).
A76	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-фтор-4-[2-метил-1-</p>	463,4 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =4,2 Гц, 1H), 7.99 (dt, <i>J</i> =8,5, 1,4 Гц, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 3.95-3.66 (m, 4H), 2.98 (td, <i>J</i> =11,8, 2,8 Гц, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.78 (dd,

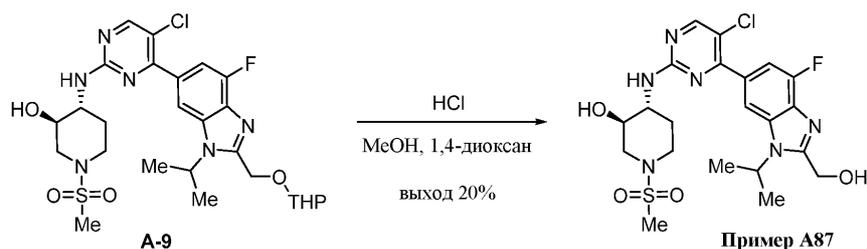
	(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол		$J=11,5, 9,1$ Гц, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 7H); один протон, перекрытый пиком растворителя
A77	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-{[4-(1-мет-бутил-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил)-5-фторпиримидин-2-ил]амино}-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	463,3 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.47-8.34 (m, 3H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.18 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5.22 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3.82-3.46 (m, 4H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.75 (s, 9H), 1.63-1.44 (m, 1H)
A78	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-{[4-(1-мет-бутил-2-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил)-5-фторпиримидин-2-ил]амино}-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	476,8 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.57-8.26 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5.24 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.52 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.84 (s, 9H), 1.55 (q, $J=11,5$ Гц, 1H)
A79	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-([4-[2,4-диметил-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]-5-фторпиримидин-2-ил]амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	476,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.38 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (q, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5.23 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4.78 (hept, $J=6,8$ Гц, 1H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 4H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.09 (d,

	пиперидин-3-ол		$J=13,7$ Гц, 1H), 1.64-1.48 (m, 7H)
<b>A80</b>	 <p>1,5-ангидро-2,3-дидезокси-3-{[5-фтор-4-(7-фтор-1,1-диметил-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-<i>b</i>]индазол-9-ил)пиримидин-2-ил]амино}-<i>D-mreo</i>-пентитол</p>	432,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.42 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 7.20 (br d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4.95 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4.45 (t, $J=5,0$ Гц, 2H), 4.22 (t, $J=5,0$ Гц, 2H), 3.87-3.75 (m, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.06 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2.00 (br d, $J=9,6$ Гц, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.55-1.42 (m, 1H)
<b>A81</b>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]-5-(пропан-2-ил)пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	504,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 5.23 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.99-2.81 (m, 5H), 2.71-2.60 (m, 4H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.56 (d, $J=6,8$ Гц, 6H), 1.45-1.25 (m, 6H)
<b>A82</b>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]-5-метоксипиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	493,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 6.80 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5.24 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4.88-4.73 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 4H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.12 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1.66-1.46 (m, 7H)

<p><b>A83</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]-5-метилпиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	<p>477,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i>=11,4, 1,2 Гц, 1H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.77-2.64 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 7H); один протон, перекрытый пиком растворителя</p>
<p><b>A84</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензотриазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	<p>456,8 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 8.25 (b s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 5.29 (hept, <i>J</i>=6,7 Гц, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.80 (b s, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 4H), 2.66 (t, <i>J</i>=10,3 Гц, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i>=6,7 Гц, 6H), 1.58-1.49 (m, 1H)</p>
<p><b>A85</b></p>	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[2-метил-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-имидазо[4,5-<i>b</i>]пиридин-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	<p>480,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.75 (d, <i>J</i>=2,0 Гц, 1H), 8.42-8.37 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 4.84 (hept, <i>J</i>=6,8 Гц, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.77-2.64 (m, 4H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 3H), 1.61 (m, 7H)</p>
<p><b>A86</b></p>		<p>480,1 [M+H]<sup>+</sup></p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.42 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i>=8,2, 1,3</p>
	 <p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[2-метил-3-(пропан-2-ил)-3<i>H</i>-имидазо[4,5-<i>b</i>]пиридин-5-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол</p>	<p>(ESI)</p>	<p>Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.79 (h, <i>J</i>=6,8 Гц, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 3H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.71-2.63 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.67 (d, <i>J</i>=6,8 Гц, 6H), 1.53 (m, 1H)</p>

Пример А87 (Схема А-8): Получение (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.

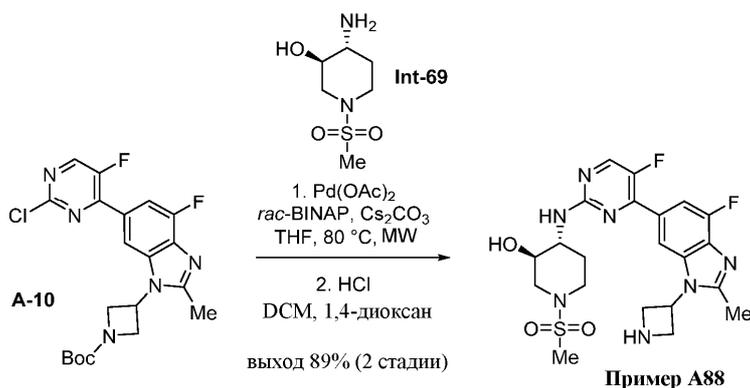
Схема А-8.



В раствор (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (А-9) (полученного, как показано в примере А69; 88 мг; 0,15 ммоль) в MeOH (3,0 мл) при 0°C добавляли раствор HCl (4,0 н в 1,4-диоксане; 0,55 мл; 2,2 ммоль). Через 2,5 часа анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной SFC на колонке Princeton Na-Morpholine (150×21,1 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки 35°C), которую элюировали смесью 22-50% MeOH/CO<sub>2</sub> со скоростью потока 60 мл/мин с получением (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример А87) (15 мг; выход 20%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.42 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52-7.31 (m, 2H), 5.73 (t, J=5,5 Гц, 1H), 5.20 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5.02 (hept, J=7,0 Гц, 1H), 4.77 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 4H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.66-1.47 (m, 7H); m/z (ESI+) для (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S) 512,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример А88 (схема А-9): получение (3R,4R)-4-({4-[1-(азетидин-3-ил)-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.

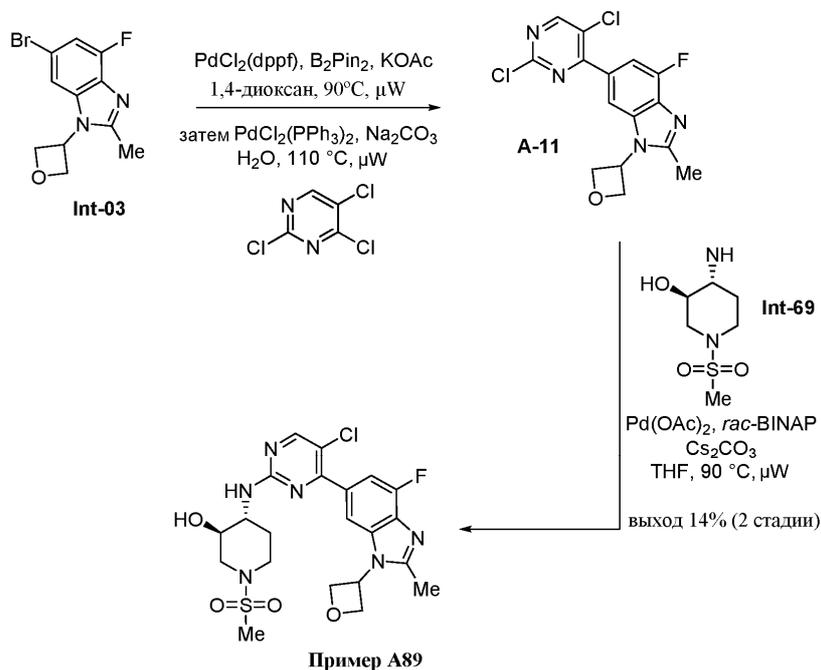
Схема А-9.



Раствор трет-бутил-3-[6-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (А-10) (полученного, как показано в примере А1; 75,0 мг; 0,170 ммоль), (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-69) (50,1 мг; 0,258 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,73 мг; 0,034 ммоль), rac-BINAP (21,4 мг; 0,034 ммоль), и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (168 мг; 0,516 ммоль) в THF (1,7 мл) перемешивали при микроволновом излучении при 80°C в течение 30 минут. Смесь очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/гептаны). Содержащие продукт фракции концентрировали, помещали в DCM (5 мл) и обрабатывали HCl (4,0 М в 1,4-диоксане; 1,0 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Раствор концентрировали, и неочищенный остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Phenomenex Gemini NX C18 (150×21,2 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 20-100% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 10 mM NH<sub>4</sub>OAc) со скоростью потока 40 мл/мин с получением (3R,4R)-4-({4-[1-(азетидин-3-ил)-4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример А88) (76 мг; выход 89%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 8.47-8.29 (m, 1H), 7.64 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7.15 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.27-3.87 (m, 4H), 3.79 (s, 1H), 3.71-3.54 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.01-2.78 (m, 5H), 2.68 (t, J=10,3 Гц, 1H), 2.56 (d, J=1,4 Гц, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.62-1.43 (m, 1H); m/z (APCI+) для (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S) 494,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример А89 (схема А-10): получение (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.

Схема А-10.



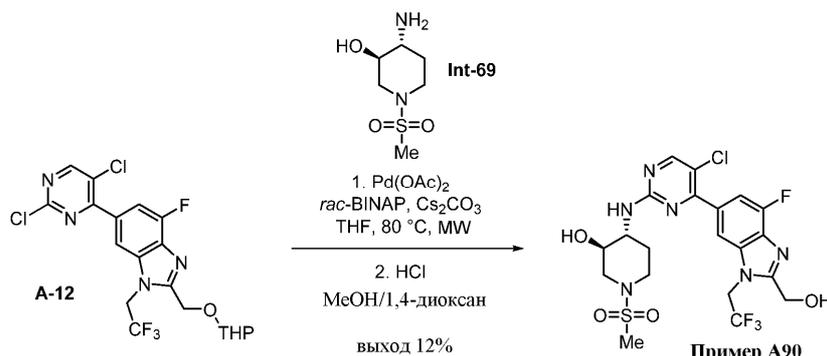
Стадия 1: синтез 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазола (А-11).

Смесь 6-бром-4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазола (Int-03) (63,0 мг; 0,220 ммоль),  $B_2Pin_2$  (84,2 мг; 0,331 ммоль), KOAc (65,1 мг; 0,663 ммоль) и  $PdCl_2(dppf)$  (18,0 мг; 0,022 ммоль) в 1,4-диоксане (1,1 мл) барботировали  $N_2$  в течение 10 минут и затем нагревали в микроволновой печи при  $90^\circ C$  в течение 1 часа. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вводили  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (7,71 мг; 0,011 ммоль), водный  $Na_2CO_3$  (2,0 М; 0,33 мл; 0,659 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (60,5 мг; 37,8 мкл; 0,330 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 10 минут и затем нагревали в микроволновой печи при  $110^\circ C$  в течение 70 минут. Смесь распределяли между водой (2 мл) и EtOAc (2 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединенные органические фазы концентрировали с получением 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазола (А-11), который использовали без дополнительной очистки,  $m/z$  (APCI+) для  $(C_{15}H_{11}Cl_2FN_4O)$  352,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример А89).

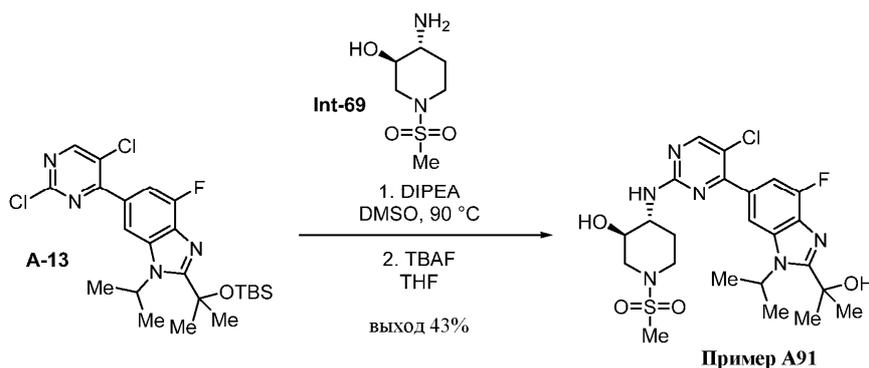
Неочищенный 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазол (А-11) растворяли в THF (1,8 мл). Добавляли (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол (Int-69) (64,4 мг; 0,331 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (9,9 мг; 0,044 ммоль), *rac*-BINAP (27,5 мг; 0,044 ммоль) и  $CS_2CO_3$  (216 мг; 0,663 ммоль), и смесь барботировали  $N_2$  в течение 10 минут. Смесь перемешивали при  $90^\circ C$  в течение 1,5 часа при микроволновом излучении. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли DMSO и фильтровали через фильтрующий диск 0,2 микрон. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной SFC на колонке Princeton HA-Morpholine (150×21,1 мм, размер частиц в колонке 5 мкм, температура колонки  $35^\circ C$ ), которую элюировали смесью 15-50% MeOH/ $CO_2$  (плюс 10 mM  $NH_3$ ) со скоростью потока 80 г/мин. Вещество повторно очищали посредством препаративной SFC на колонке Diacel DC pak SFX-B (150×21,1 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки  $35^\circ C$ ), которую элюировали смесью 18-45% MeOH/ $CO_2$  со скоростью потока 80 г/мин с получением (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример А89) (15,9 мг; выход 14% за две стадии) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $75^\circ C$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.35 (b s, 1H), 7.49 (d, J=11,7 Гц, 1H), 7.20 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.16 (td, J=7,6, 2,7 Гц, 2H), 5.09-5.04 (m, 2H), 5.01 (b s, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.62-1.46 (m, 1H);  $m/z$  (APCI+) для  $(C_{21}H_{24}ClFN_6O_4S)$  510,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример A90 (схема A-11): получение (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксииметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.  
Схема A-11.



Во флакон добавляли 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензимидазол (A-12) (полученный согласно примеру A89; 121 мг; 0,25 ммоль), (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол (Int-69) (73,6 мг; 0,38 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11,3 мг; 0,051 ммоль), *rac*-BINAP (31,4 мг; 0,051 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (247 мг; 0,76 ммоль) и THF (2,5 мл). Смесь перемешивали при 80°C при микроволновом излучении в течение 30 минут. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь концентрировали на SiO<sub>2</sub> и очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 12 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/гептаны). Содержащие продукт фракции концентрировали. Остаток помещали в MeOH (5 мл) и обрабатывали HCl (4,0 н в 1,4-диоксане; 1,0 мл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов ночью. Анализ LCMS показал частичный расход исходного вещества. Добавляли дополнительную аликвоту HCl (4,0 н в 1,4-диоксане; 1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 6 часов, после чего анализ LCMS показал израсходование исходного вещества. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной SFC на колонке Princeton HA-Morpholine (150×21,1 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки 35°C), которую элюировали смесью 14-50% MeOH/CO<sub>2</sub> со скоростью потока 80 г/мин с получением (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксииметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ола (пример A90) (17 мг; выход 12%) в виде смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58-7.41 (m, 2H), 5.93 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5.49 (q, J=9,1 Гц, 2H), 5.21 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4.82 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.49 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2.94-2.77 (m, 4H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.60-1.44 (m, 1H); m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S)<sup>+</sup> 522,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример A91 (схема A-12): получение (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.  
Схема A-12.

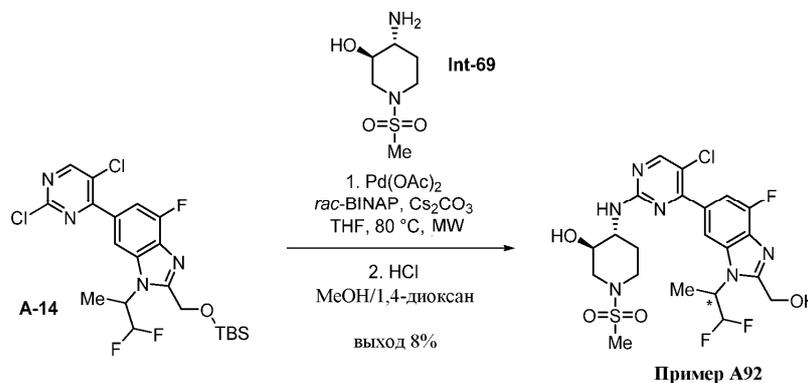


Смесь 2-(2-{{трет-бутил (диметил)силил}окси}пропан-2-ил)-6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (A-13) (полученного, как показано в примере A89; 294 мг; 0,590 ммоль), (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-69) (149 мг; 0,767 ммоль) и DIPEA (0,55 мл; 2,95 ммоль) в DMSO (2,8 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Полученный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между водой (30 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (5×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученную желтую пену растворяли в THF, охлаждали до 0°C и обрабатывали TBAF (1,0 М в THF; 1,2 мл; 1,2 ммоль). Полученный раствор оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2,5 часа перед концентрированием. Остаток очищали посредством препаративной SFC на колонке ZymorSpher HADP (150×21,2 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки 40°C), которую элюировали

смесью 18% MeOH/CO<sub>2</sub> со скоростью потока 90 мл/мин с получением (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример A91) (137 мг; выход 43%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C) δ 8.39 (s, 1H), 7.98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7.40 (dd, J=11,8, 1,3 Гц, 1H), 7.17 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.80 (h, J=6,8 Гц, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.97 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 4H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.63 (d, J=7,0 Гц, 7H); m/z (APCI+) для (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S) 540,8 (M+H)<sup>+</sup>.

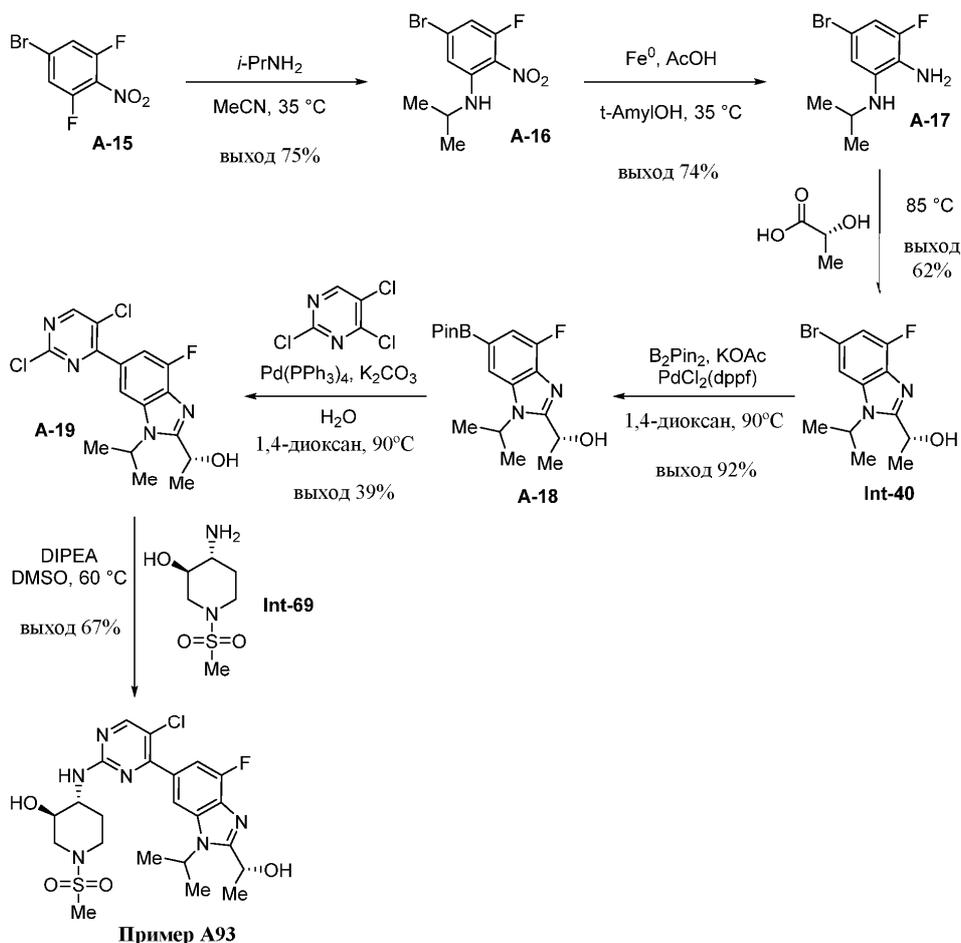
Пример A92 (схема A-13): получение (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-4-фтор-2-(гидрокси-метил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.

Схема A-13.



Во флакон добавляли 2-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил)-6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-4-фтор-1H-бензимидазол (A-14) (полученный согласно примеру A89; 81 мг; 0,16 ммоль), (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол (Int-69) (46,7 мг; 0,24 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,2 мг; 0,032 ммоль), rac-BINAP (20,0 мг; 0,032 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (157 мг; 0,48 ммоль) и THF (1,6 мл). Смесь перемешивали при 80°C в микроволновой печи в течение 30 минут. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь концентрировали на SiO<sub>2</sub> и очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 12 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/гептаны). Содержащие продукт фракции концентрировали и помещали в MeOH (5,0 мл). Смесь обрабатывали HCl (4,0 н. в 1,4-диоксане; 2,0 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь концентрировали досуха и затем очищали посредством хиральной SFC на колонке ChiralPak AS-H (100×4,6 мм, размер частиц 3 мкм), которую элюировали смесью 5-60% MeOH/CO<sub>2</sub> со скоростью потока 4,0 мл/мин с получением (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-4-фтор-2-(гидрокси-метил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример A92) (7,4 мг; выход 8%) в виде первой элюируемой фракции. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C) δ 8.41 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7.19 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6.52 (td, J=55,3, 3,7 Гц, 1H), 5.65 (t, J=5,7 Гц, 1H), 5.40-5.26 (m, 1H), 4.97 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4.83 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 4H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.75 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1.65-1.54 (m, 1H); m/z (ESI+) для (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S) 522,9 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -26,5° (c=0,1 M, MeOH).

Пример А93 (схема А-14): получение (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил} пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.  
Схема А-14.



Стадия 1: синтез 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (А-16).

Это превращение проводили в четырех параллельных партиях. К раствору 5-бром-1,3-дифтор-2-нитробензола (А-15) (100 г; 420,2 ммоль) в MeCN (2 л) добавляли *i*-PrNH<sub>2</sub> (27,5 г; 441,2 ммоль) при 20-25°C (охлаждение на ледяной бане) с получением желтого реакционного раствора. Полученную смесь перемешивали при 35°C в течение 60 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь концентрировали досуха. Неочищенный остаток от четырех параллельных взаимодействий объединяли и очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-2% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (А-16) (350 г; выход 75%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.09-7.00 (m, 2H), 6.90 (dd, J=11,1, 2,0 Гц, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 1.20 (d, J=6,3 Гц, 6H); m/z (ESI+) для (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 247,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -116,9.

Стадия 2: синтез 5-бром-3-фтор-N-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (А-17).

К перемешиваемой смеси AcOH (2 л) и *t*-AmylOH (2 л) добавляли 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилин (А-16) (200 г; 721 ммоль) при 35°C. Порциями добавляли Fe<sup>0</sup> (282 г; 5,05 моль) при 25-35°C (охлаждение на ледяной бане). Полученную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 часов с получением желтоватой суспензии. Анализ ТСХ (EtOAc/петролейный эфир, 1:9; R<sub>f</sub> составляет 0,8; УФ 254 (длина волны)) показал израсходование исходного вещества. Смесь разбавляли EtOAc (2 л) и H<sub>2</sub>O (2 л). Смесь нейтрализовали посредством медленного добавления твердого Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Суспензию фильтровали, и смесь разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (2×1 л) и рассолом (2×1 л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток объединяли с остатком из параллельного взаимодействия, проводимого аналогичным образом со 150 г 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (А-16). Смесь очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-25% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-3-фтор-N<sup>1</sup>-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (А-17) (230 г; выход 74%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.55 (dd, J=10,0, 2,1 Гц, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 4.93-4.41 (m, 3H), 3.55 (hept, J=6,2 Гц, 1H), 1.14 (d, J=6,3 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -132,8; m/z (ESI+) для (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 247,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: синтез (1R)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (Int-40).

Смесь 5-бром-3-фтор-N-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (A-17) (200,0 г; 809,4 ммоль) и (2R)-2-гидроксипропионовой кислоты (605,1 г; 6,72 моль) нагревали от 25°C до 85°C и затем перемешивали при 85°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ (EtOAc/петролейный эфир, 1:1; Rf составляет 0,5; УФ 254) показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и разбавляли EtOAc (1 л) и H<sub>2</sub>O (1 л). Смесь подщелачивали водным NaOH (50%; примерно 300 мл) до pH примерно 8-9, поддерживая внутреннюю температуру ниже 30°C путем охлаждения на ледяной бане. Смесь разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×1 л).

Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли МТВЕ (400 мл) и петролейный эфир (200 мл). Образовывался осадок. Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (2×80 мл). Осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением (1R)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (Int-40) (150 г; выход 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.80 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.27 (dd, J=10,1, 1,5 Гц, 1H), 5.74 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5.17-5.00 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 9H).

Стадия 4: синтез (1R)-1-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-18).

Перемешиваемую смесь (1R)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (Int-40) (150,0 г; 498,1 ммоль), B<sub>2</sub>Pi<sub>2</sub> (164,4 г; 647,5 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (18,2 г; 24,9 ммоль) и KOAc (146,6 г; 1,49 ммоль) в 1,4-диоксане (1,2 л) нагревали от 25 до 90°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ТСХ (EtOAc/петролейный эфир, 1:1; Rf составляет 0,46; УФ 254) показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и гасили H<sub>2</sub>O (800 мл). Смесь концентрировали под вакуумом для удаления 1,4-диоксана. Остаток фильтровали, и осадок на фильтре промывали EtOAc (2×100 мл). Фильтрат экстрагировали EtOAc (2×800 мл; 400 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/петролейный эфир, 1:5-100% EtOAc) с получением

(1R)-1-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-18) (160 г; выход 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (s, 1H), 7.35 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5.17 (quin, J=6,4 Гц, 1H), 4.95 (sept, J=7,0 Гц, 1H), 4.10 (d, J=7,0 Гц, 1H), 1.70-1.63 (m, 9H), 1.36 (s, 12H); m/z (ESI+) для (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 348,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5: синтез (1R)-1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-19).

Это превращение проводили в двух параллельных партиях. Перемешиваемую смесь (1R)-1-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-18) (80 г; 230 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидина (54,7 г; 299 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26,5 г; 22,9 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63,5 г; 459 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл) и H<sub>2</sub>O (250 мл) барботировали N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли H<sub>2</sub>O (500 мл). Две параллельные реакционные смеси объединяли и концентрировали для удаления 1,4-диоксана. Остаток фильтровали, и осадок на фильтре промывали EtOAc (2×150 мл). Смесь разделяли. Органический слой промывали рассолом (2 л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от смеси EtOAc/петролейный эфир, 1:5, до 100% EtOAc). Содержащие продукт фракции концентрировали до примерно 400 мл, что приводило к осаждению. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. Осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (200 мл) и сушили под вакуумом с получением (1R)-1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-19) (70 г; выход 39%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 7.98 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.59 (dd, J=1,3, 11,3 Гц, 1H), 5.19 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 4.96 (sept, J=6,8 Гц, 1H), 3.11 (d, J=7,8 Гц, 1H), 1.75 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1.71 (d, J=7,0 Гц, 6H); m/z (ESI+) для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O) 368,8 (M+H)<sup>+</sup>.

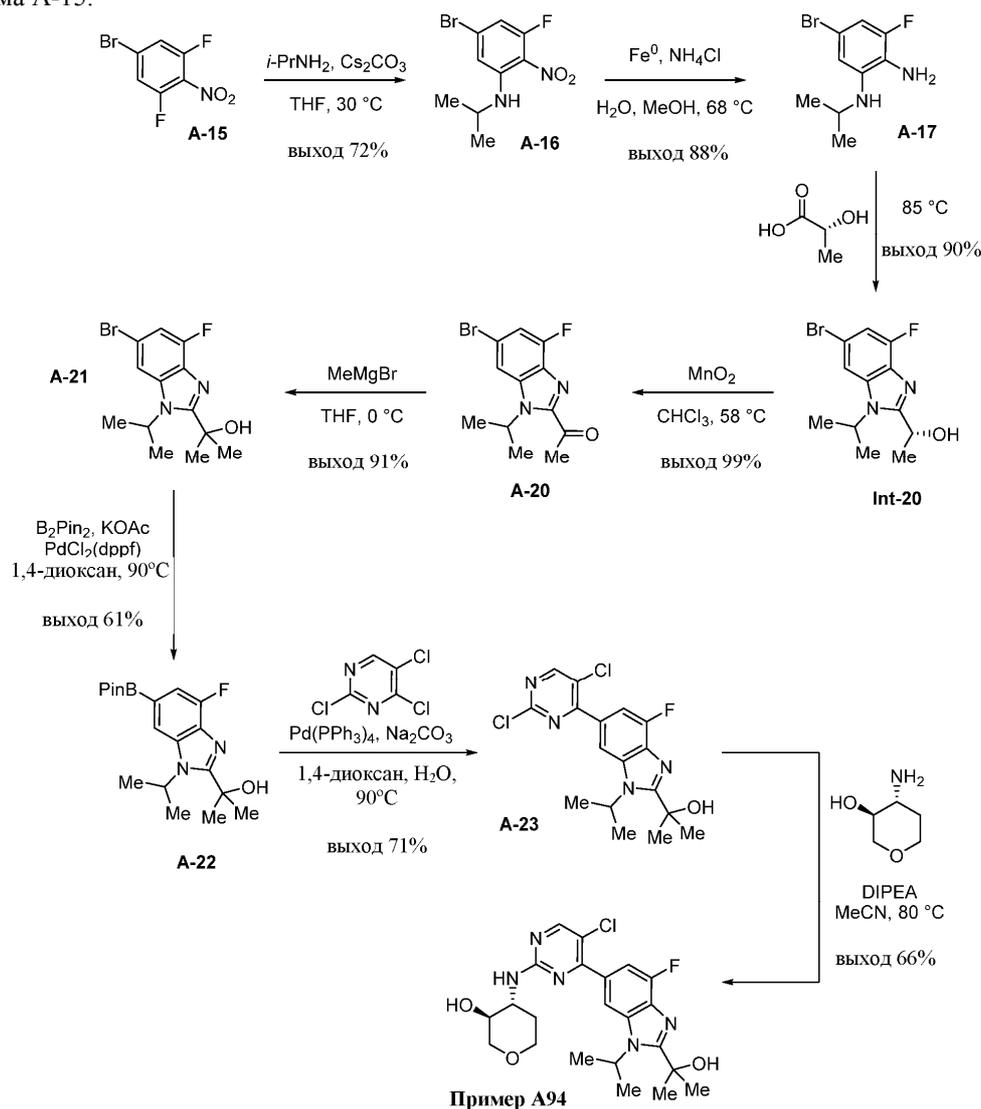
Стадия 6: синтез (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример A93).

Это превращение проводили в двух параллельных партиях. К перемешиваемому раствору (1R)-1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-19) (50 г; 135 ммоль) и (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-69) в DMSO (350 мл) добавляли DIPEA (85,7 г; 664 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 56 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Две параллельные реакционные смеси объединяли и фильтровали через набивку из целита. Фильтрат выливали в перемешиваемый насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (2 л). Смесь экстрагировали DCM (3×2 л). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток помещали в EtOAc (2 л). Добавляли сульфгидрильный силикагель (Accela; 20 г; 0,7-1,4 ммоль/г), и смесь перемешивали в те-

чение 1 часа при 30°C. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; от смеси EtOAc/петролейный эфир, 1:10, до 100% EtOAc). Продукт помещали в EtOH (200 мл) и H<sub>2</sub>O (800 мл) и затем концентрировали для удаления EtOH. Водный раствор сушили посредством лиофилизации. Твердые вещества сушили при 50°C в течение 48 часов под глубоким вакуумом с получением (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-[4-фтор-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ола (пример A93) (95 г; выход 67%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=11,8, 1,3 Гц, 1H), 7.17 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.50 (d, J=6,2 Гц, 1H), 5.23 (hept, J=6,9 Гц, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.97 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 10H); m/z (ESI+) для (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S) 526,8 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -11,4 (c=0,1, MeOH).

Пример A94 (схема A-15): получение 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола.

Схема A-15.



Стадия 1: синтез 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (A-16).

Это взаимодействие проводили в трех параллельных партиях. К перемешиваемому раствору 5-бром-1,3-дифтор-2-нитробензола (A-15) (166 г; 697 ммоль) в THF (1,7 л) добавляли *i*-PrNH<sub>2</sub> (41,2 г; 697 ммоль) и CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (455 г; 1,40 моль) при 15-30°C. При добавлении наблюдали экзотермический эффект. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 6 часов. Анализ ТСХ (100% петролейный эфир; УФ 254; R<sub>f</sub> составляет 0,35) показал израсходование исходного вещества. Три реакционные партии объединяли. Объединенную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-2% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (A-16) (420 г; выход 72%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.09-7.00 (m, 2H), 6.90 (dd, J=11,1, 2,0 Гц, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 1.20 (d, J=6,3 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -116,9; m/z (ESI+) для (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 276,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 5-бром-3-фтор-N-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (A-17).

Это взаимодействие проводили в двух параллельных партиях. К перемешиваемому раствору 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (A-16) (210 г; 758 ммоль) в MeOH (1,8 л) добавляли NH<sub>4</sub>Cl (81,1 г; 1,52 моль) в H<sub>2</sub>O (0,9 л) и порошок Fe<sup>0</sup> (212 г; 3,79 моль) при 15°C. Полученную смесь нагревали до 68°C (внутренняя температура) и перемешивали при той же температуре в течение 8 часов. Анализ ТСХ (10% EtOAc/петролейный эфир; УФ 254; Rf составляет 0,8) показал израсходование исходного вещества. Две реакционные партии охлаждали до комнатной температуры и объединяли. Две реакционные смеси объединяли и фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (3×500 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом для удаления большей части MeOH. Полученную водную смесь экстрагировали EtOAc (3×1 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×800 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-3-фтор-N-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамина (A-17) (350 г; выход 88%) в виде пурпурного твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.55 (dd, J=10,0, 2,1 Гц, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 4.93-4.41 (m, 3H), 3.55 (hept, J=6,2 Гц, 1H), 1.14 (d, J=6,3 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -132.8; m/z (ESI+) для (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>) 246,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: синтез (1R)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (Int-20).

В трехгорлую круглодонную колбу на 2 л добавляли (2R)-2-гидроксипропионовую кислоту (951 г; 9,71 моль) при 15°C, и соединение нагревали до 85°C (внутренняя температура). К перемешиваемому раствору при 85°C порциями добавляли 5-бром-3-фтор-N<sup>1</sup>-(пропан-2-ил)бензол-1,2-диамин (A-17) (300 г; 1,21 моль). Полученную смесь перемешивали при 85°C (внутренняя температура) в течение 40 часов с получением пурпурного реакционного раствора. Анализ ТСХ (EtOAc/петролейный эфир, 1:2; УФ 254; Rf составляет 0,8) показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли THF (1,5 л). pH смеси доводили до значения примерно 8 насыщенным водным LiOH при 10-15°C с охлаждением на бане с ледяной водой. Смесь экстрагировали MTBE (3×1,5 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×800 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением (1R)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-18) (330 г; выход 90%) в виде коричневого твердого вещества, которое передавали на следующую стадию без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.80 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.27 (dd, J=10,1, 1,5 Гц, 1H), 5.74 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5.17-5.00 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 9H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -126.3; m/z (ESI+) для (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub>O) 302,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4: синтез 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-20).

К перемешиваемому раствору соединения (1R)-1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ол (Int-20) (365 г; 1,21 моль) в CHCl<sub>3</sub> (3 л) добавляли активированный MnO<sub>2</sub> (738 г; 8,48 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 58°C (внутренняя температура) и перемешивали при той же температуре в течение 16 часов. Анализ ТСХ (EtOAc/петролейный эфир, 1:2; УФ 254; Rf составляет 0,3) показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через набивку из целита. Осадок на фильтре промывали EtOAc (3×500 мл), и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-20) (362 г; выход 99%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.12 (dd, J=9,5, 1,5 Гц, 1H), 5.82 (hept, J=7,0 Гц, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.56 (d, J=7,0 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -124,1; m/z (ESI+) для (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O) 300,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5: синтез 2-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (A-21).

Это взаимодействие проводили в двух параллельных партиях. Раствор 1-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-20) (165 г; 552 ммоль) в THF (1,7 л) дегазировали и продували N<sub>2</sub> три раза. Перемешиваемый раствор охлаждали до 0-5°C (внутренняя температура) посредством охлаждения на бане со смесью льда и рассола и по каплям добавляли раствор MeMgBr (3,0 M в Et<sub>2</sub>O; 221 мл). Во время добавления пурпурный раствор превращался в серую суспензию. Полученную смесь перемешивали при 0-5°C при охлаждении на бане со смесью льда и рассола в течение 3 часов. Анализ ТСХ (20% EtOAc/петролейный эфир; УФ 254; Rf составляет 0,8) показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (400 мл) при 0-5°C при охлаждении на бане со смесью льда и рассола и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Две реакционные партии объединяли и разбавляли EtOAc (1 л). Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×1 л). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (A-21) (316 г; выход 91%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.08 (dd, J=9,7, 1,5 Гц, 1H), 5.45 (hept, J=7,0 Гц, 1H), 2.87 (s, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.63 (d, J=7,0 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -126.3; m/z (ESI+) для (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrFN<sub>2</sub>O) 314,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6: синтез 2-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (А-22).

В трехгорлую круглодонную колбу на 3 л загружали 2-[6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ол (А-21) (300 г; 952 ммоль),  $B_2Pin_2$  (290 г; 1,14 моль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (34,8 г; 47,6 ммоль),  $KOAc$  (280 г; 2,86 моль) и 1,4-диоксан (2 л). Реакционную смесь дегазировали и продували  $N_2$  три раза. Реакционную смесь нагревали до 90°C (внутренняя температура) и перемешивали при этой температуре в течение 3 часов с получением оранжевой суспензии. Анализ ТСХ ( $EtOAc$ /петролейный эфир, 1:2; УФ 254; Rf составляет 0,4) показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли  $EtOAc$  (2 л) и промывали рассолом (2×1 л). Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии ( $SiO_2$ , 10-50%  $EtOAc$ /петролейный эфир) с получением

2-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (А-22) (210 г; выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.34 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5.41 (hept, J=6,9 Гц, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.69 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1.36 (s, 12H);  $^{19}F$  ЯМР (377 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  -129.5; m/z (ESI+) для ( $C_{13}H_{16}FN_2O$ ) 362,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 7: синтез 2-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (А-23).

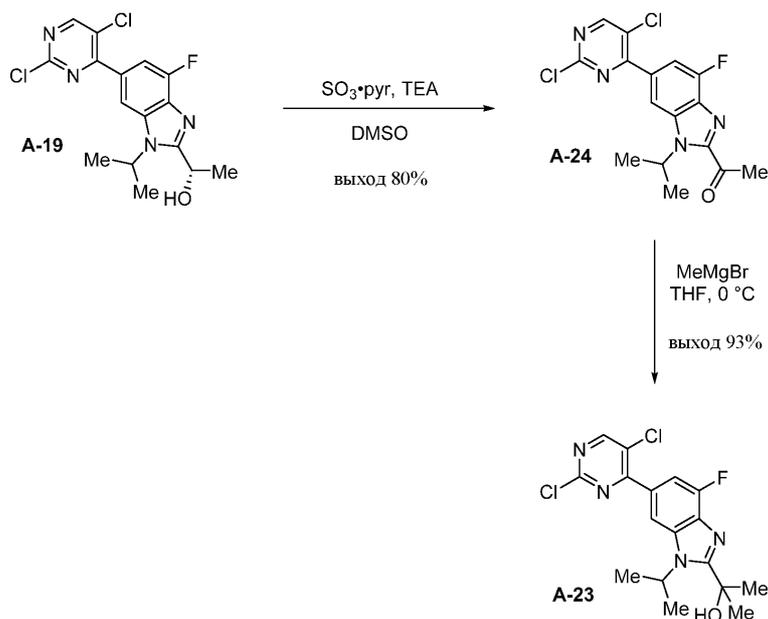
Это взаимодействие проводили в двух параллельных партиях. К смеси 2-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (А-22) (100 г; 276 ммоль) и  $Na_2CO_3$  (87,8 г; 828 ммоль) в 1,4-диоксане (1 л) и  $H_2O$  (300 мл) добавляли 2,4,5-трихлорпиримидин (67,2 г; 359 ммоль). Смесь дегазировали и продували  $N_2$  три раза. Добавляли  $Pd(PPh_3)_4$  (31,9 г; 27,6 ммоль), и смесь дегазировали и продували  $N_2$  три раза. Реакционную смесь помещали в предварительно нагретую масляную баню при 100°C и перемешивали при 90°C (внутренняя температура) в течение 24 часов. LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Две реакционные смеси объединяли. Объединенную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом для удаления 1,4-диоксана. Остаток разбавляли  $EtOAc$  (1 л), и органический слой собирали. Водный слой экстрагировали  $EtOAc$  (3×1 л). Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ; 0-50%  $EtOAc$  в смеси петролейный эфир/ $DCM$ , 1:5). Содержащие продукт фракции концентрировали под вакуумом до объема примерно 200 мл с одновременным осаждением белого твердого вещества. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (2×300 мл). Осадок на фильтре собирали и сушили под вакуумом с получением 2-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (А-23) (112 г). Фильтрат концентрировали, и остаток повторно очищали посредством флэш-хроматографии ( $SiO_2$ ; 0-50%  $EtOAc$  в смеси петролейный эфир/ $DCM$ , 1:5). Содержащие продукт фракции концентрировали под вакуумом до объема примерно 50 мл с осаждением дополнительного продукта. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (2×100 мл). Осадок на фильтре собирали и сушили под вакуумом с получением дополнительной порции 2-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (А-23) (41 г). Порции продукта объединяли с получением 2-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (А-23) (153 г; выход 71%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.01 (s, 1H), 8.06 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=11,5, 1,3 Гц, 1H), 5.85-5.72 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.61 (d, J=7,0 Гц, 6H);  $^{19}F$  ЯМР (377 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -128.2; m/z (ESI+) для ( $C_{17}H_{17}Cl_2FN_4O$ ) 383,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 8: синтез 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример А94).

В трехгорлую круглодонную колбу на 2 л загружали 2-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ол (А-23) (112 г; 292 ммоль), гидрохлорид 3-амино-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (51,6 г; 336 ммоль) и  $MeCN$  (1,1 л). Добавляли  $DIPEA$  (132 г; 1,02 моль; 178 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80°C (внутренняя температура) и перемешивали при той же температуре в течение 40 часов с получением коричневого раствора. Анализ LCMS показал оставшееся исходное вещество. Добавляли дополнительное количество гидрохлорид 3-амино-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (6.,73 г; 43,8 ммоль) при 80°C (внутренняя температура), и реакционную смесь перемешивали при 80°C (внутренняя температура) в течение еще 10 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток помещали в смесь  $EtOAc/H_2O$ , 1:1 (1,5 л). Некоторые твердые вещества осаждались. Добавляли  $EtOH$  (100 мл). Органический слой собирали, и водный слой экстрагировали  $EtOAc$  (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали  $H_2O$  (2×300 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и фильтровали. В фильтрат добавляли сульфгидрильный силикагель (Accela; 8 г; 0,7-1,4 ммоль/г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем фильтровали через набивку из целита.

Обработку сульфгидрильным силикагелем повторяли аналогичным образом, и фильтрат концентрировали досуха. Неочищенный остаток суспендировали в MeCN (500 мл) при комнатной температуре в течение 16 часов. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали MeCN (2×100 мл). Осадок на фильтре снова суспендировали в MeCN (300 мл) при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали MeCN (2×100 мл). Осадок на фильтре собирали и сушили под вакуумом и затем сушили в сушильном шкафу (45°C в течение 20 часов, 50°C в течение 64 часов) с получением 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример A94) (90 г; выход 66%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, 80°C, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (d, J=11,8 Гц, 1H), 7.13 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5.80 (hept, J=7,0 Гц, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.71 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.91-3.79 (m, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.67-1.52 (m, 7H); <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -127,2; m/z (ESI+) для (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 464,2 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>=-12,6 (c=0,2, MeOH).

Альтернативное получение 2-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (A-23) по схеме A-16.



Стадия 1: синтез 1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-она (A-19).

К раствору (1S)-1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (A-19) (3,86 г; 10,5 ммоль) в DMSO (130 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (10,6 г; 105 ммоль). Добавляли комплекс триоксида серы и пиридина (10 г; 62,7 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 4 часа анализ LCMS показал примерно 10% остаточного исходного вещества. Добавляли дополнительно комплекс триоксида серы и пиридина (4,7 г). Через 1 час анализ LCMS показал израсходование исходного вещества. Смесь распределяли между H<sub>2</sub>O и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали H<sub>2</sub>O, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 80 г SiO<sub>2</sub>, 10-40% EtOAc/гептан) с получением 1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-она (A-24) (3,1 г; выход 80%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06 (s, 1H), 8.20 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=11,4, 1,3 Гц, 1H), 5.77 (hept, J=7,1 Гц, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.61 (d, J=7,0 Гц, 6H); m/z (APCI) для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O) 366,8 (M+H)<sup>+</sup>.

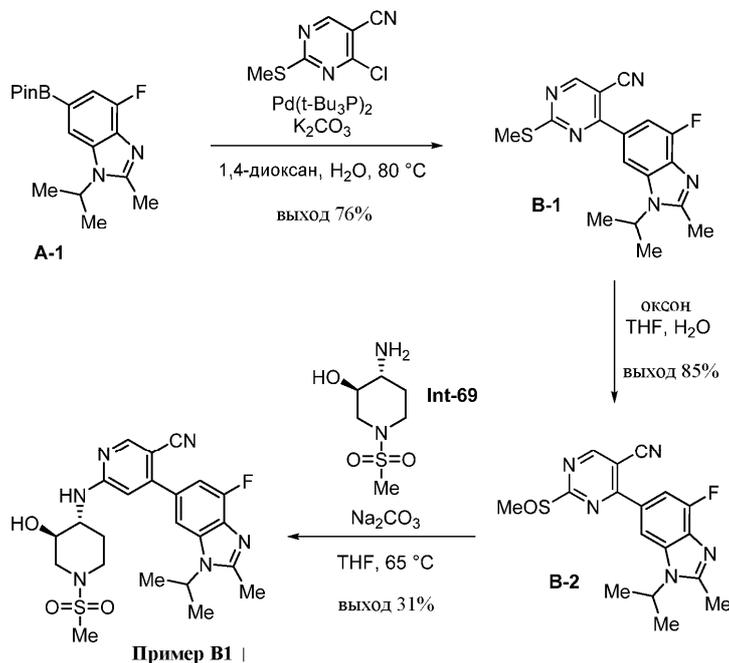
Стадия 2: синтез 2-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (A-23).

Раствор 1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-она (A-24) (3,1 г; 8,7 ммоль) в THF (87 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. По каплям добавляли раствор бромид метилмагния (3,0 M в Et<sub>2</sub>O; 4,0 мл; 12 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl и распределяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 80 г SiO<sub>2</sub>, 20-60% EtOAc/гептан) с получением 2-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]пропан-2-ола (A-23) (3,11 г; выход 93%) в виде белого твердого

вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.01 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7.41 (dd,  $J=11,5, 1,3$  Гц, 1H), 5.85-5.72 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.61 (d,  $J=7,0$  Гц, 6H);  $m/z$  (APCI) для ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$ ) 382,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Пример В1 (схема В): получение 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-[[3R,4R)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрила.

Схема В.



Пример В1 |

Стадия 1: синтез 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбонитрила (B-1).

К смеси 4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбонитрила (150 мг; 0,808 ммоль), 4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазола (A-1) (257 мг; 0,808 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (335 мг; 2,42 ммоль) в 1,4-диоксане (15,0 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2,1 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (41,3 мг; 0,0808 ммоль). Реакционную смесь барботировали  $\text{N}_2$  и затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь объединяли со второй реакционной смесью, полученной аналогичным образом с 85,7 мг 4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазола (A-1). Смесь разбавляли водой  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл). Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage;  $\text{SiO}_2$ ; петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ , 1:1) с получением 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбонитрила (B-1) (280 мг; выход 76%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.31-8.22 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.67-2.64 (m, 1H), 1.72 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H);  $m/z$  (ESI) для ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{S}$ ) 342,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: синтез 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-(метансульфинил)пиримидин-5-карбонитрила (B-2).

К раствору 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбонитрила (B-1) (200 мг; 0,586 ммоль) в THF (9,0 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (4,5 мл) добавляли оксон (540 мг; 0,879 ммоль) при 10°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь объединяли со параллельной реакционной смесью, полученной аналогичным образом с 80 мг 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбонитрила (B-1). Объединенный раствор разбавляли  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и промывали рассолом (10 мл). Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $4 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-(метансульфинил)пиримидин-5-карбонитрила (B-2) (250 мг; выход 85%) в виде желтоватого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки,  $m/z$  (ESI) для ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{OS}$ ) 358,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

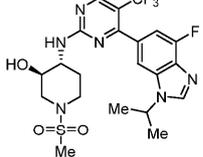
Стадия 3: синтез 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-[[3R,4R)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиримидин-5-карбонитрила (пример В1).

К смеси 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-(метансульфинил)пиримидин-5-карбонитрила (B-2) (120 мг; 0,336 ммоль) и (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-

69) в THF (15,0 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (71,2 мг; 0,672 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 12 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь разбавляли водой EtOAc (30 мл) и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали.

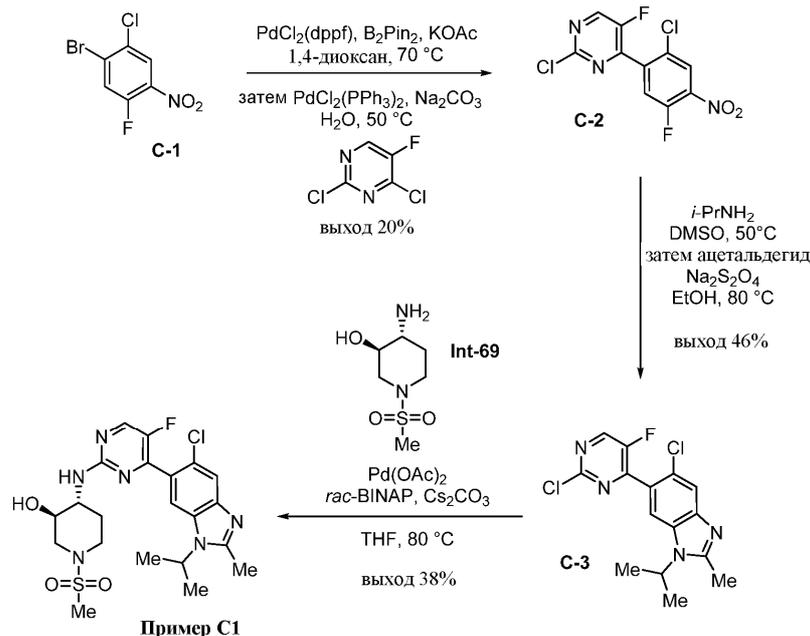
Остаток очищали посредством препаративной ТСХ ( $\text{SiO}_2$ ; DCM/MeOH, 10:1;  $R_f$  составляет 0,55). Вещество дополнительно очищали посредством препаративной HPLC на колонке YMC-Actus Triart C18 ( $150 \times 30$  мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 8-48% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (плюс 0,225% муравьиная кислота) с получением 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-[[3-(3R,4R)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]амино]пиримидин-5-карбонитрила (пример В1) (50 мг; выход 31%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.82-8.74 (m, 1H), 8.43-8.32 (m, 1H), 8.21-8.11 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 5.35-5.28 (m, 1H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.71-2.59 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 7H);  $m/z$  (ESI) для ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$ ) 488,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Пример в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-[[3-(3R,4R)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]амино]пиримидин-5-карбонитрила (пример В1). Следующий пример синтезировали с некритическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
<b>B2</b>	 (3R,4R)-4-({4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол	516,9 [M+H] $^+$ (ESI)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8.71-8.66 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20-8.09 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.79 (hept, $J=6,6$ Гц, 1H), 3.99-3.80 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 1H), 2.94-2.77 (m, 4H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.08- 1.97 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 7H)

Пример C1 (схема C-1): получение (3R,4R)-4-({4-[5-хлор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ола.

Схема C-1.



Стадия 1: синтез 2-хлор-4-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенил)-5-фторпиримидина (C-2).

К раствору 1-бром-2-хлор-5-фтор-4-нитробензола (C-1) (0,5 г; 1,97 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) добавляли KOAc (579 мг; 5,9 ммоль) и  $\text{B}_2\text{Pin}_2$  (749 мг; 2,95 ммоль). Смесь барботировали  $\text{N}_2$  и затем до-

бавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf). Смесь перемешивали при 70°C при микроволновом излучении в течение 30 минут. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с превращением в боронатный эфир. К смеси добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 М; 2,95 мл) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (80 мг; 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C при микроволновом излучении в течение 2 часов. Анализ LCMS показал израсходование боронатного эфира с образованием требуемой массы продукта. Смесь объединяли с параллельной реакционной смесью, полученной аналогичным образом со 100 мг 1-бром-2-хлор-5-фтор-4-нитробензола (С-1). Объединенную смесь распределяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O. Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали на SiO<sub>2</sub>. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 40 г SiO<sub>2</sub>, 0-30% EtOAc/гептаны) с получением 2-хлор-4-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенил)-5-фторпиримидина (С-2) (120 мг; выход 20%) в виде не совсем белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.19 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8.53 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8.01 (d, J=11,0 Гц, 1H); m/z (ESI) для (C<sub>10</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 304,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 5-хлор-6-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (С-3).

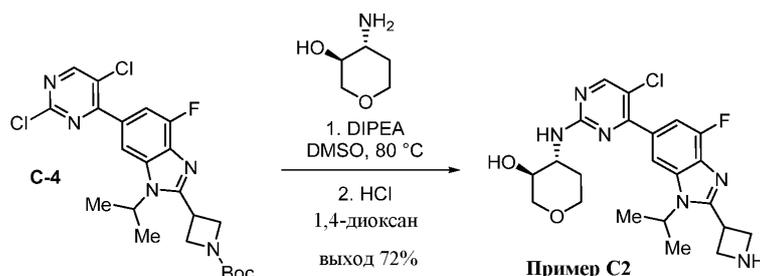
Смесь 2-хлор-4-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенил)-5-фторпиримидина (С-2) (55 мг; 0,018 ммоль) и *i*-PrNH<sub>2</sub> (0,016 мл; 0,018 ммоль) в DMSO (1 мл) перемешивали при 50°C при микроволновом излучении в течение 1,5 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой EtOH (0,5 мл) и обрабатывали ацетальдегидом (39,6 мг; 0,05 ммоль; 0,899 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (156 мг; 0,899 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов ночью. Анализ LCMS показал образование требуемого продукта. Смесь концентрировали для удаления EtOH. Оставшийся раствор в DMSO по каплям добавляли к насыщенному водному NaHCO<sub>3</sub>. Полученные желтые твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали H<sub>2</sub>O. Твердые вещества помещали в смесь DCM/MeOH и концентрировали с получением 5-хлор-6-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (С-3) (28 мг; выход 46%), который использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.79 (spt, J=6,8 Гц, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.55 (d, J=7,0 Гц, 6H). m/z (ESI) для (C<sub>10</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 304,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: синтез (3R,4R)-4-(4-[5-хлор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример С1).

К раствору 5-хлор-6-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (С-3) (28 мг; 0,083 ммоль) в THF (1,0 мл) добавляли (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол (Int-69) (24,1 мг; 0,124 ммоль) и CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81 мг; 0,25 ммоль). Смесь барботировали N<sub>2</sub> и затем добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,71 мг; 0,0165 ммоль) и гас-BINAP (10 мг; 0,0165 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь распределяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной SFC на колонке HA-Morpholine (150×21,1 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки 35°C), которую элюировали смесью 10-50% MeOH/CO<sub>2</sub> со скоростью потока 80 г/мин. Вещество повторно очищали посредством препаративной SFC на 3-гидроксифенильной колонке Nacalai Cosmosil (150×20 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки 35°C), которую элюировали смесью 12-50% MeOH/CO<sub>2</sub> со скоростью потока 80 г/мин с получением (3R,4R)-4-(4-[5-хлор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (пример С1) (16 мг; выход 38%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ 5.835-8.33 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.84 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5.13 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 4H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.59-1.43 (m, 7H); четыре протона, перекрытые пиком остаточного растворителя; m/z (ESI) для (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S) 496,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример С2 (схема С-2): получение 1,5-ангидро-3-(4-[2-(азетидин-3-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола.

Схема С-2.

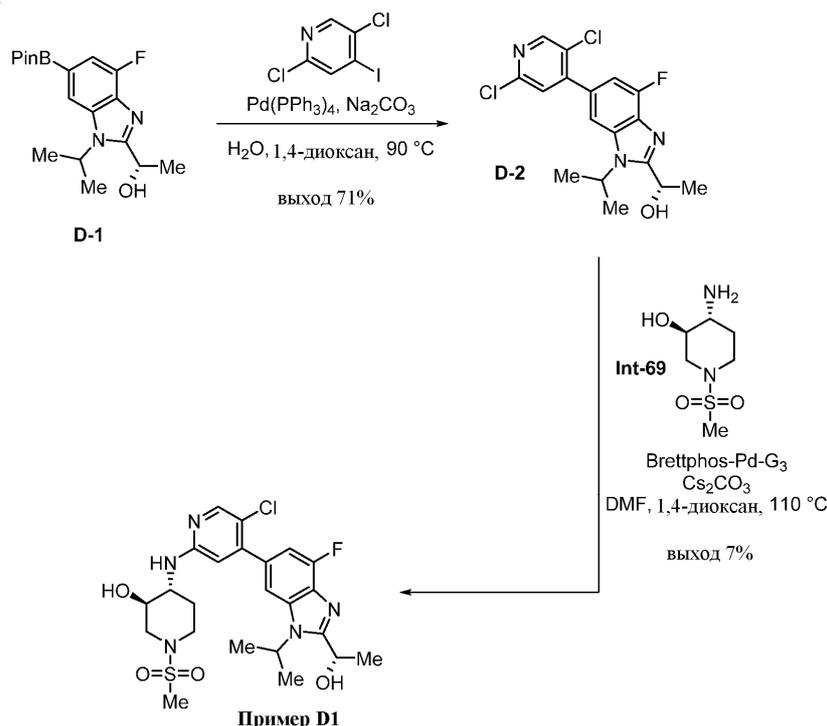


Раствор соединения (С-4) (полученного, как в примере С1; 155,0 мг; 0,22 ммоль), 3-амино-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (49,8 мг; 0,324 ммоль) и DIPEA (126 мг; 0,173 ммоль; 0,973 ммоль) в DMSO (2 мл) нагревали до 80°C в течение 16 часов ночью. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь загружали непосредственно

на SiO<sub>2</sub> и очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 12 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/гептаны). Содержащие продукт фракции концентрировали, помещали в DCM (5 мл) и обрабатывали раствором HCl (4,0 н. в 1,4-диоксане; 1,0 мл). Через 15 минут анализ LCMS показал превращение в требуемый продукт. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной SFC на колонке ChiralPak IC (размер колонки 21×250 мм, размер частиц 10 мкм, температура колонки 35°C), которую элюировали смесью 60% MeOH/CO<sub>2</sub> (плюс 10 mM NH<sub>3</sub>) со скоростью потока 82 мл/мин с получением 1,5-ангидро-3-(4-[2-(азетидин-3-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример C2) (72 мг; выход 72%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 80°C) δ 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (d, J=11,7 Гц, 1H), 7.13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4.78-4.58 (m, 2H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.92-3.77 (m, 5H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 7H); m/z (ESI) для (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 461,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Референсный пример D1 (схема D-1): получение (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1S)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил} пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.

Схема D-1.



Стадия 1: синтез (1S)-1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (D-2).

К раствору (1S)-1-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (D-1) (полученного, как показано в примере A1; 650 мг; 1,87 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2,0 мл) и 1,4-диоксане (7,0 мл) добавляли 2,5-дихлор-4-иодпиримидин (562 мг; 2,05 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (396 мг; 3,73 ммоль), и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (216 мг; 0,187 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO; 40 г SiO<sub>2</sub>; петролейный эфир/EtOAc, 2:1) с получением (1S)-1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (D-2) (490 мг; выход 71%) в виде светло-желтого твердого вещества, m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O) 368,0 (M+H)<sup>+</sup>.

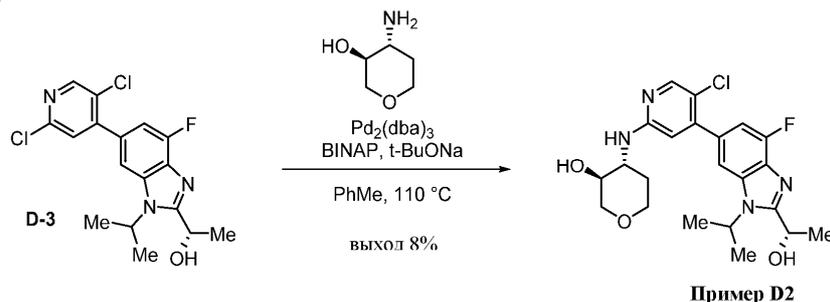
Стадия 2: синтез (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1S)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил} пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (референсный пример D1).

Гетерогенную смесь (1S)-1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (D-2) (390 мг; 1,06 ммоль), (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-69) (411 мг; 2,12 ммоль), CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,04 г; 3,18 ммоль) и Brettphos-Pd-G3 (96 мг; 0,106 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) и DMF (2,0 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 3 минут и затем перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 40 г SiO<sub>2</sub>, 0-15% MeOH/EtOAc) и затем повторно очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×80 мм, размер частиц 10 мкм), которую элюировали смесью 30-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин. С помощью анализа

HPLC было обнаружено некоторое уменьшение энантичистоты (э.и. 93%). Вещество повторно очищали посредством хиральной препаративной SFC на колонке Diacel Chiralpak AD-H (250×30 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 45% IPA/CO<sub>2</sub> (плюс 0,1% NH<sub>3</sub>) со скоростью потока 50 мл/мин с получением (3*R*,4*R*)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил} пиридин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (референсный пример D1) (40,1 мг; выход 7%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.99 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.07 (d, J=10,8 Гц, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.13-5.02 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.65 -3.45 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.05 2.00 (m, 1H), 1.59-1.4 (m, 10H); m/z (ESI+) для (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S) 525,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Референсный пример D2 (схема D-2): получение 1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил} пиридин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола.

Схема D-2.

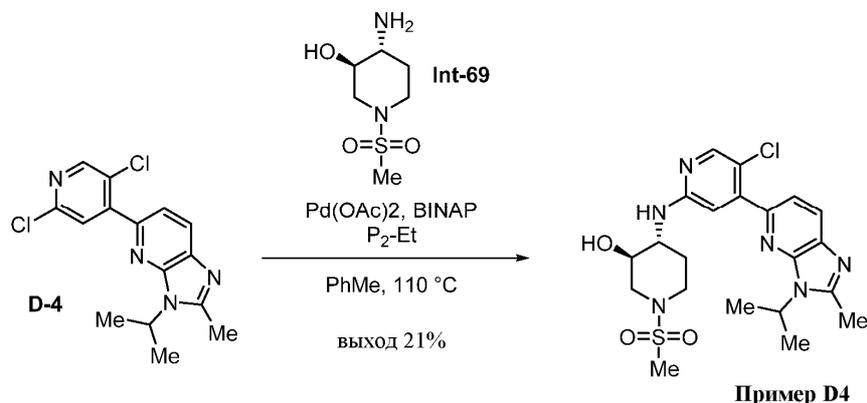


Суспензию (1*S*)-1-[6-(2,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (D-3) (полученного, как в примере D1; 680 мг; 1,85 ммоль), 3-амино-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (324 мг; 2,77 ммоль), BINAP (92 мг; 0,148 ммоль), t-BuONa (532 мг; 5,54 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (84,6 мг; 0,092 ммоль) в PhMe (15,0 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 3 минут и затем перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 40 г SiO<sub>2</sub>, 0-20% MeOH/EtOAc). Вещество повторно очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×80 мм, размер частиц 10 мкм), которую элюировали смесью 30-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин с получением 1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил} пиридин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (референсный пример D2) (67 мг; выход 8%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7.07 (dd, J=11,5, 1,3 Гц, 1H), 6.80 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.74 (d, J=6,5 Гц, 1H), 5.24-5.01 (m, 3H), 3.84-3.71 (m, 3H), 3.08 (dd, J=9,5, 10,8 Гц, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 9H), 1.44-1.33 (m, 1H); два водорода, перекрытые пиком остаточного растворителя; m/z (ESI+) для (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 449,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1*S*)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил} пиридин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (референсный пример D2). Следующий ниже пример был синтезирован с некритическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
D3	<p>(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1<i>R</i>)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил} пиридин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	525,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.07 (s, 1H), 7.59 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7.07 (dd, J=11,4, 1,3 Гц, 1H), 6.83 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.74 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5.27 (d, J=4,5 Гц, 1H), 5.21-5.04 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 4H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 9H), 1.49-1.33 (m, 1H)

Референсный пример D4 (схема D-3): получение (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[2-метил-3-(пропан-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]пиридин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ола.  
Схема D-3.



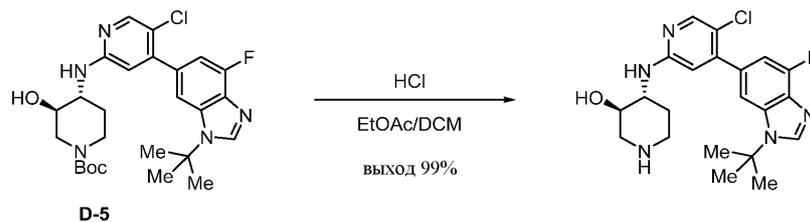
К раствору соединения (D-4) (полученного, как показано в примере D1; 78 мг; 0,24 ммоль), (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-69) (41 мг; 0,27 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,4 мг; 0,015 ммоль) и Rac-BINAP (9,45 мг; 0,73 ммоль) добавляли фосфазеновое основание P<sub>2</sub>-Et с получением ярко-оранжевого реакционного раствора. Смесь барботировали N<sub>2</sub> и затем перемешивали при 110°C в течение 16 часов ночью. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной SFC на колонке ZymorSPHER HADP (150×21,1 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки 35°C), которую элюировали смесью 12-50% MeOH/CO<sub>2</sub> со скоростью потока 80 г/мин. Вещество повторно очищали посредством препаративной HPLC на колонке Phenomenex Gemini-NX C18 (150×21 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 15-70% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 10 нМ NH<sub>4</sub>OAc) со скоростью потока 40 мл/мин с получением (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[2-метил-3-(пропан-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]пиридин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (референсный пример D4) (20 мг; выход 21%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6.88 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.82 (hept, J=6,7 Гц, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 4H), 2.72 (dd, J=11,4, 8,7 Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.67 (dd, J=6,8, 1,6 Гц, 6H), 1.48-1.40 (m, 1H); m/z (APCI+) для (C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S) 478,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза (3R,4R)-4-({5-хлор-4-[2-метил-3-(пропан-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]пиридин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (референсный пример D4). Следующий ниже пример был синтезирован с не критическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
D5	 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[2-метил-3-(пропан-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]пиридин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол	402,1 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.06 (br. s, 1H), 4.81 (hept, J=6,4 Гц, 1H), 3.84-3.74 (m, 3H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.67 (dd, J=6,8, 2,3 Гц, 6H), 1.44-1.36 (m, 1H), два протона,
			перекрытые пиком остаточного растворителя

Референсный пример D6 (схема D-4): получение (3R,4R)-4-{{4-(1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-6-ил)-5-хлорпиридин-2-ил}амино}пиперидин-3-ола.

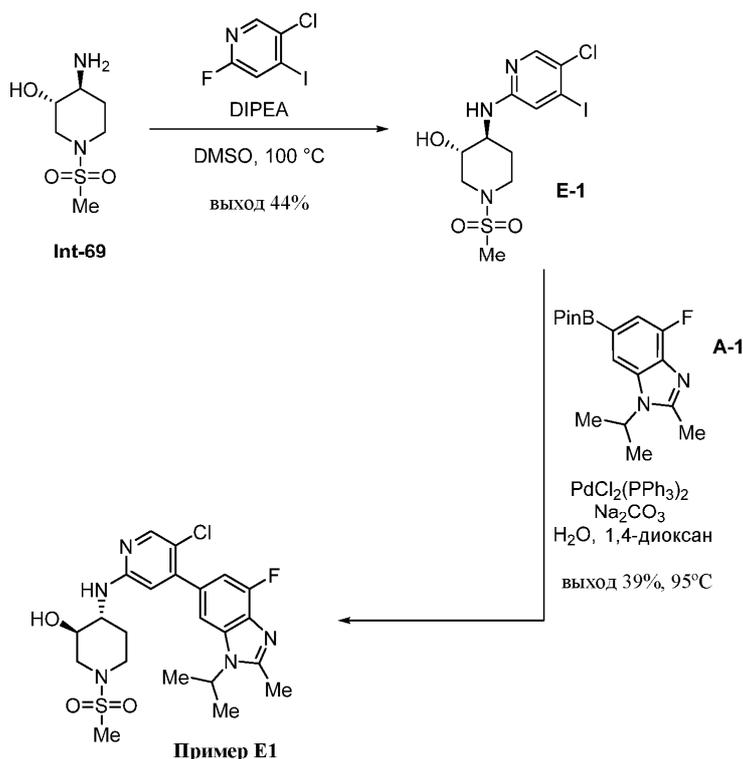
Схема D-4.



К раствору третбутил-(3R,4R)-4-{{4-(1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-6-ил)-5-хлорпиридин-2-ил}амино}-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (D-5) (полученного, как показано в примере D1; 3,4 г; 5,9 ммоль) в DCM (20,0 мл) добавляли раствор HCl (1,0 M в EtOAc; 50 мл). Через 18 часов анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Твердое вещество помещали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и промывали EtOAc (50 мл). Водный слой лиофилизировали с получением гидрохлорида (3R,4R)-4-{{4-(1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-6-ил)-5-хлорпиридин-2-ил}амино}пиперидин-3-ола (пример D6) (2,7 г; выход 99%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9.35 (s, 1H), 8.12 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8.11 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=10,3, 1,2 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.17 (td, J=12,9, 3,3 Гц, 1H), 3.05 (dd, J=12,7, 9,8 Гц, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 10H); m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>5</sub>O) 418,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Референсный пример E1 (схема E-1): получение (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1S)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиридин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола.

Схема E-1.



Стадия 1: синтез (1S)-1-[6-(2,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (E-1).

Раствор 5-хлор-2-фтор-4-иодпиридина (200 мг; 0,78 ммоль), (3S,4S)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (Int-69) (181 мг; 0,93 ммоль) и DIPEA (301 мг; 0,415 мл; 2,33 ммоль) в DMSO (3,9 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь загружали непосредственно на SiO<sub>2</sub> и очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO, 12 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/гептаны) с получением (3S,4S)-4-[(5-хлор-4-иодпиридин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ола (E-1) (147 мг; выход 44%) в виде смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.85-4.73 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.44 (p, J=6,7 Гц, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (dd,

$J=12,2, 2,8$  Гц, 1H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 1H);  $m/z$  (ESI+) для  $(C_{11}H_{15}ClN_3O_3S)$  431,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1S)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиридин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ола (пример E1).

К раствору (3S,4S)-4-[(5-хлор-4-иодпиридин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (E-1) (147 мг; 0,341 ммоль) в 1,4-диоксане (4,7 мл) добавляли 4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазол (A-1) (108 мг; 0,341 ммоль), водный  $Na_2CO_3$  (2,0 M; 0,51 мл),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (12 мг; 0,017 ммоль) и  $H_2O$  (0,4 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 5 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Вещество очищали посредством препаративной SFC на колонке DCPak SFC-B (150×21,2 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки 35°C), которую элюировали смесью 25-35% MeOH/ $CO_2$  со скоростью потока 62 мл/мин с получением (3R,4R)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1S)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиридин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (референсный пример E1) (66 мг; выход 39%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (700 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.03 (d,  $J=11,2$  Гц, 1H), 6.81 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.29 (br. s, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 4H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.56 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H), 1.46-1.39 (m, 1H);  $m/z$  (APCI) для  $(C_{22}H_{27}ClFN_5O_3S)$  495,9 (M+H)<sup>+</sup>.

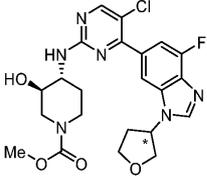
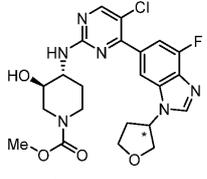
Пример F1 (схема F-1): получение метил-(3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиридин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата.

Схема F-1.



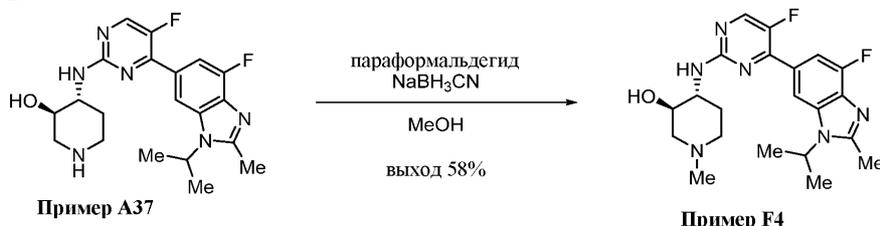
К раствору (3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиридин-2-ил}амино)пиперидин-3-ола (пример A37) (полученного, как показано на схеме A-1; 50 мг; 0,12 ммоль) и TEA (18,9 мг; 0,186 ммоль) в DCM (3,0 мл) при 0°C по каплям добавляли метилхлорформат (11,7 мг; 0,124 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Раствор концентрировали. Остаток распределяли между  $H_2O$  (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок объединяли со второй порцией, полученной в параллельном взаимодействии, проводимом аналогичным образом с 50 мг (3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиридин-2-ил}амино)-пиперидин-3-ола (пример A37). Смесь очищали посредством препаративной HPLC на колонке DuraShell (150×25 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 22-72% MeCN/ $H_2O$  (плюс 0,05%  $NH_4OH$ ) со скоростью потока 25 мл/мин с получением метил-(3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиридин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (пример F1) (48 мг; выход 42%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.61 (d,  $J=12,2$  Гц, 1H), 7.18 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 5.11 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.08-3.75 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.01-2.67 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.10-1.92 (m, 1H), 1.59 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H), 1.45-1.30 (m, 1H);  $m/z$  (ESI) для  $(C_{22}H_{26}F_2N_6O_3)$  461,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза метил-(3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиридин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (пример F1). Следующие ниже примеры были синтезированы с не критическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники. Если необходимо, разделение энантиомеров проводили стандартными методами, известными в данной области техники, такими как хиральная SFC или HPLC, с получением отдельных энантиомеров.

Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
F2	 <p>*второй элюируемый стереоизомер</p> <p>метил-(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(оксолан-3-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат</p>	491,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.47-8.39 (m, 2H), 8.08-7.90 (m, 1H), 7.57-7.36 (m, 2H), 5.41-5.30 (m, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 4.19-3.77 (m, 7H), 3.59 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.02-2.64 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.43-1.29 (m, 1H); [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =-28,8 (с=1,0, MeOH)
F3	 <p>*первый элюируемый стереоизомер</p> <p>метил-(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(оксолан-3-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат</p>	491,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.45-8.40 (m, 2H), 8.05-7.91 (m, 1H), 7.56-7.37 (m, 2H), 5.39-5.31 (m, 1H), 5.16-5.04 (m, 1H), 4.19-3.76 (m, 7H), 3.59 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.00-2.64 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 1H), 1.42-1.29 (m, 1H); [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =-4,9 (с=1,0, MeOH)

Пример F4 (схема F-2): получение (3*R*,4*R*)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-метилпиперидин-3-ола.

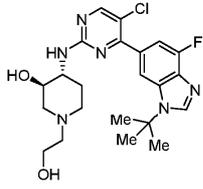
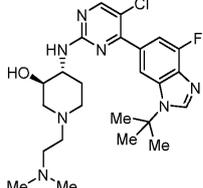
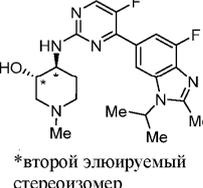
Схема F-2.



К раствору (3*R*,4*R*)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-3-ола (пример A37) (полученного, как показано на схеме A-1; 50 мг; 0,12 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли параформальдегид (100 мг; 1,11 ммоль) и NaBH<sub>3</sub>CN (100 мг; 1,59 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Раствор фильтровали, и фильтрат объединяли с параллельной реакционной смесью, полученной аналогичным образом с 50 мг (3*R*,4*R*)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-метилпиперидин-3-ола (пример A37) и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Agela Durashell C18 (150×20 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 0-38% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,225% муравьиная кислота) со скоростью потока 25 мл/мин с получением муравьинокислой соли (3*R*,4*R*)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}-амино)-1-метилпиперидин-3-ола (пример F4) (60,2 мг; выход 58%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.42 (d, *J*=4,1 Гц, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 7.61 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 7.10 (d, *J*=6,3 Гц, 1H), 5.22-4.57 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08-1.85 (m, 3H), 1.64-1.42 (m, 7H); *m/z* (ESI) для (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O) 417,1 (M+H)<sup>+</sup>.

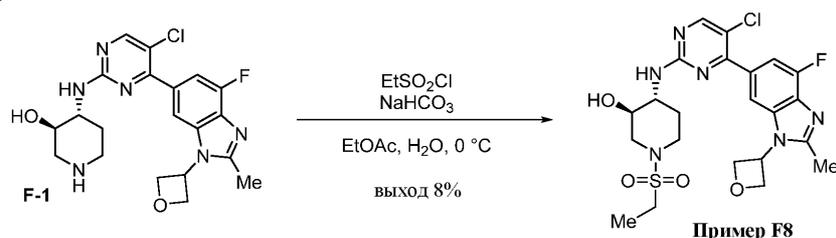
Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза (3*R*,4*R*)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-метилпиперидин-3-ола (пример F4). Следующие примеры были синтезированы с некритическими из-

менениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
F5	 <p>муравьинокислая соль (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-{[4-(1-<i>трет</i>-бутил-4-фтор-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил)-5-хлорпиримидин-2-ил]-амино}-1-(2-гидроксиэтил)-пиперидин-3-ола</p>	463,3 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.51-8.35 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =11,5 Гц, 1H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.82 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.92-2.70 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 10H); один протон, перекрытый пиком остаточного растворителя
F6	 <p>муравьинокислая соль (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-{[4-(1-<i>трет</i>-бутил-4-фтор-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил)-5-хлорпиримидин-2-ил]-амино}-1-[2-(диметиламино)-этил]пиперидин-3-ола</p>	490,3 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.37-8.31 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =11,5 Гц, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.94- 2.79 (m, 3H), 2.65 (t, <i>J</i> =6,7 Гц, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.27-2.07 (m, 3H), 1.82 (s, 9H), 1.68-1.54 (m, 1H)
F7	 <p>*второй элюируемый стереоизомер (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	417,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.41-8.42 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.06-7.07 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 2H), 3.60-3.50 (br m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 -1.75 (m, 3H), 1.59-1.62 (m, 6H), 1.51-1.40 (m, 1H); [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =15,4 (с=0,41, CHCl <sub>3</sub> )
	1 <i>H</i> -бензимидазол-6-ил]-пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол		1.59-1.62 (m, 6H), 1.51-1.40 (m, 1H); [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =15,4 (с=0,41, CHCl <sub>3</sub> )

Пример F8 (схема F-3): получение (3*R*,4*R*)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(этансульфонил)-пиперидин-3-ола.

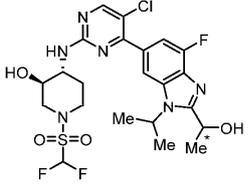
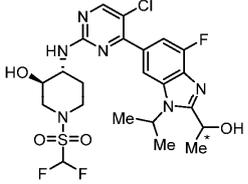
Схема F-3.

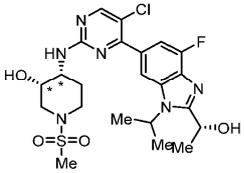
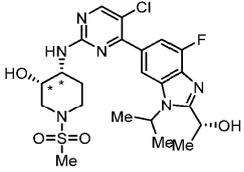
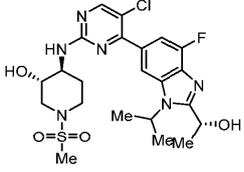


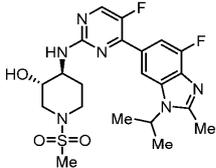
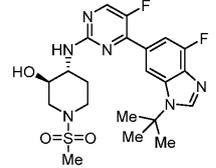
Смесь (3*R*,4*R*)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-3-ола (F-1) (полученного, как показано на схеме А-1; 70 мг; 0,152 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (204 мг; 2,43 ммоль) в EtOAc (1,0 мл) и H<sub>2</sub>O (1,0 мл) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли

раствор этансульфонилхлорида (20,8 мг; 0,162 ммоль) в EtOAc (1,0 мл) в течение 10-минутного периода. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционные слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке DuraShell (150×25 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 28-48% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин с получением (3R,4R)-4-(5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-1-(этансульфонил)-пиперидин-3-ола (пример F8) (7 мг; выход 8%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.61 (br. s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70-7.55 (br. m, 1H), 5.81-5.72 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 2H), 5.22-5.17 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 3H); m/z (ESI) для (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S) 525,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза (3R,4R)-4-(5-хлор-4-[4-фтор-2-метил-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-1-(этансульфонил)-пиперидин-3-ола (пример F8). Следующие примеры были синтезированы с незначительными изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники. Если необходимо, разделение энантиомеров проводили посредством стандартных методов, известных в данной области техники, таких как хиральная SFC или HPLC, с получением отдельных энантиомеров.

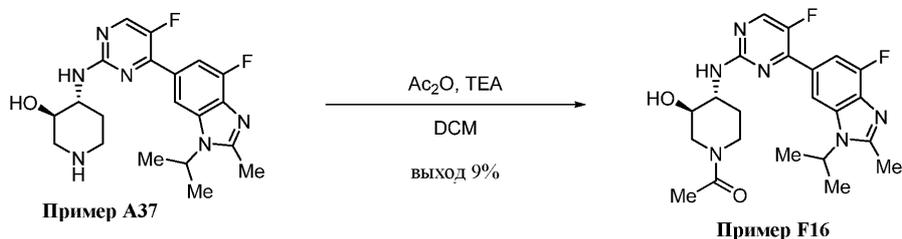
Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
F9	 (3R,4R)-4-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-1-(дифторметансульфонил)-пиперидин-3-ол	563,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (br d, J=11,5 Гц, 1H), 6.88-6.52 (m, 1H), 5.34 (td, J=6,9, 14,0 Гц, 1H), 5.23 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4.09-3.92 (m, 2H), 3.85 (br d, J=13,7 Гц, 1H), 3.72 (dt, J=4,7, 9,0 Гц, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.08 (dd, J=9,5, 12,8 Гц, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 10H), 0.92 (br t, J=6,5 Гц, 1H); [α] <sub>D</sub> <sup>22</sup> =-8,3 (c=0,1, MeOH)
F10	 (3R,4R)-4-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-	584,9 [M+Na] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62-7.41 (m, 1H), 6.90-6.48 (m, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 5.24 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.86 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3.72 (td, J=4,6, 9,0 Гц, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 1H), 2.34-

	пиримидин-2-ил}амино)-1-(диформетансульфонил)-пиперидин-3-ол		2.15 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 9H), 1.68-1.62 (m, 1H); [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>22</sup> = -25,6 (c=0,1, MeOH)
<b>F11</b>	 <p>(3<i>S</i>,4<i>R</i>)-(rel)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1<i>R</i>)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	526,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =11,5 Гц, 1H), 5.40-5.29 (m, 1H), 5.23 (q, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.14 (br d, <i>J</i> =11,8 Гц, 1H), 3.05 (dt, <i>J</i> =3,0, 12,2 Гц, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.90 (br d, <i>J</i> =9,5 Гц, 1H), 1.75-1.70 (m, 9H)
<b>F12</b>	 <p>(3<i>S</i>,4<i>R</i>)-(rel)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1<i>R</i>)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	526,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =11,5 Гц, 1H), 5.34 (m, <i>J</i> =7,0, 13,9 Гц, 1H), 5.23 (m, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 2.95 (m, <i>J</i> =2,5, 12,0 Гц, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.76 (m, <i>J</i> =9,5, 11,5 Гц, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 10H)
<b>F13</b>	 <p>(3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(1<i>R</i>)-1-гидроксиэтил]-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол</p>	526,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =11,6 Гц, 1H), 5.34 (m, <i>J</i> =6,9, 13,9 Гц, 1H), 5.23 (m, <i>J</i> =6,6 Гц, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.84 (m, <i>J</i> =1,7, 4,6, 11,6 Гц, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H),

	(метансульфонил)пиперидин-3-ол		1.76-1.63 (m, 10H)
<b>F14</b>	 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-((5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-1-(метансульфонил)-пиперидин-3-ол	481,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.43 (d, <i>J</i> =4,0 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (br d, <i>J</i> =12,3 Гц, 1H), 7.22 (br d, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 5.22 (br d, <i>J</i> =4,3 Гц, 1H), 4.89-4.73 (m, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.61 (br d, <i>J</i> =10,8 Гц, 2H), 3.49 (br s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.09 (br s, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H), 1.52 (br s, 1H).
<b>F15</b>	 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-([4-(1- <i>мет</i> -бутил-4-фтор-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-ил)-5-фторпиримидин-2-ил]амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол	481,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.42-8.34 (m, 2H), 8.21 (br. s., 1H), 7.65-7.54 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 5.22-5.07 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.80 (dt, <i>J</i> =2,6, 11,7 Гц, 1H), 2.61 (t, <i>J</i> =10,1 Гц, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 1.69 (s, 9H), 1.53-1.42 (m, 1H)

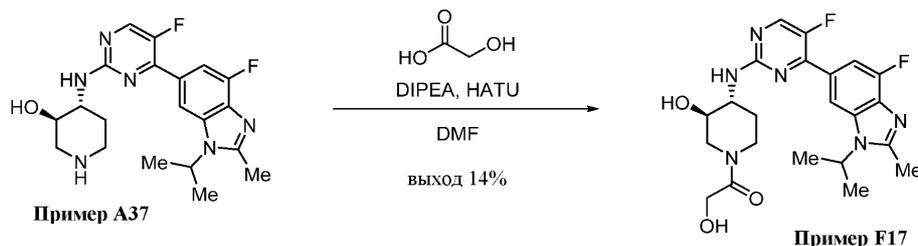
Пример F16 (схема F-4): получение 1-[(3*R*,4*R*)-4-((5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-3-гидрокси-пиперидин-1-ил]этан-1-она.

Схема F-4.



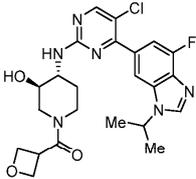
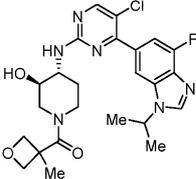
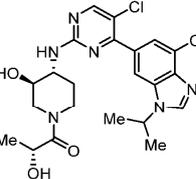
К перемешиваемому раствору трифторацетата (3*R*,4*R*)-4-((5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола (пример A37) (300 мг; 0,581 ммоль) и триэтиламина (226 мг; 0,31 мл; 2,24 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли Ac<sub>2</sub>O (152 мг; 0,14 мл; 1,49 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Agela Durashell C18 (150×25 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки 25°C), которую элюировали смесью 15-55% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин с получением 1-[(3*R*,4*R*)-4-((5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-3-гидрокси-пиперидин-1-ил]этан-1-она (пример F16) (22,0 мг; выход 9%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.43 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.61 (br d, *J*=12,0 Гц, 1H), 7.28-7.13 (m, 1H), 5.18-5.01 (m, 1H), 4.89-4.75 (m, 1H), 3.91-3.70 (m, 2H), 3.18-2.75 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.01 (br d, *J*=4,3 Гц, 4H), 1.59 (br d, *J*=6,5 Гц, 7H), 1.36 (br d, *J*=14,1 Гц, 1H); *m/z* (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) 445,4 (M+H)<sup>+</sup>.

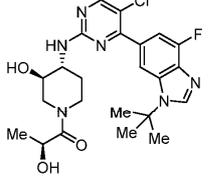
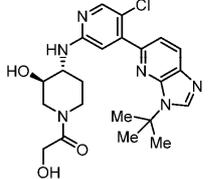
Пример F17 (схема F-5): получение 1-[(3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-гидроксиэтан-1-она.  
Схема F-5.



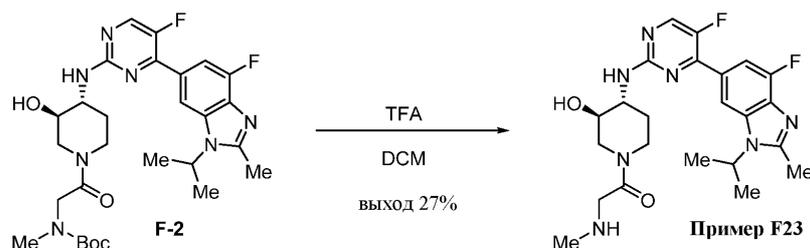
К трифторацетату (3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-3-ола (пример А37) (50 мг; 0,12 ммоль) и гликолевой кислоте (9,45 мг; 0,124 ммоль) в DMF (4,0 мл) добавляли DIPEA (48,2 мг; 0,373 ммоль) и HATU (70,9 мг; 0,186 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь промывали H<sub>2</sub>O (20 мл) и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке DuraShell (150×25 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 12-52% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин с получением 1-[(3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-гидроксиэтан-1-она (пример F17) (8 мг; выход 14%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (t, J=4,0 Гц, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.62 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 7.32-7.21 (m, 1H), 5.15 (dd, J=4,8, 9,3 Гц, 1H), 4.83 (hept, J=6,9 Гц, 1H), 4.56 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4.33 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 4.04-3.81 (m, 2H), 3.73-3.40 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.60 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1.48-1.33 (m, 1H); m/z (ESI+) для (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>) 461,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 1-[(3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил] пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-гидроксиэтан-1-она (пример F17). Следующие примеры были синтезированы с не критическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
F18	 <p data-bbox="485 479 790 658">[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксиперидин-1-ил](оксетан-3-ил)метанон</p>	488,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 5.24-5.11 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.76-4.58 (m, 4H), 4.41-3.95 (m, 4H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.10-2.84 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H), 1.34-1.32 (m, 1H)
F19	 <p data-bbox="485 869 790 1048">[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксиперидин-1-ил](3-метилоксетан-3-ил)метанон</p>	502,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.64-7.35 (m, 2H), 5.26-5.12 (m, 1H), 4.89-4.71 (m, 3H), 4.38-4.07 (m, 3H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 1H)
F20	 <p data-bbox="485 1258 790 1393">(2<i>R</i>)-1-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-хлор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксиперидин-1-ил](оксетан-3-ил)метанон</p>	515,1 [M+Na] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 8.48-8.36 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 5.15 (br d, <i>J</i> =30,2 Гц, 1H), 4.98-4.77 (m, 2H), 4.51-3.80 (m, 5H), 3.18-2.83 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 6H), 1.49-1.26 (m, 2H), 1.18 (dd, <i>J</i> =9,2, 6,5 Гц, 3H)

	гидроксипиперидин-1-ил]-2- гидроксипропан-1-он		
<b>F21</b>	 (2S)-1-[(3R,4R)-4-[[4-(1-метил-3-гидроксипиперидин-1-ил)амино]-3-гидроксипропан-1-он]бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил]амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-гидроксипропан-1-он	490,9 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.43 (s, 2H), 8.29-7.90 (m, 1H), 7.72-7.12 (m, 2H), 5.13 (br s, 1H), 4.96 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 4.49- 4.13 (m, 2H), 4.09-3.84 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.17-2.76 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.74 (s, 9H), 1.51-1.27 (m, 1H), 1.19 (br t, J=7,5 Гц, 3H)
<b>F22</b>	 1-[(3R,4R)-4-[[4-(3-метил-бутил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-хлорпиримидин-2-ил]амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-гидроксиэтан-1-он	459,0 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.55 (s, 1H), 8.20-8.20 (m, 1H), 8.20-8.20 (m, 1H), 8.19 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8.11 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.82 (d, J=9,3 Гц, 1H), 5.20 (dd, J=4,7, 11,2 Гц, 1H), 4.55 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.87 (br d, J=13,7 Гц, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.19 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.09- 2.00 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 9H), 1.37-1.27 (m, 1H)

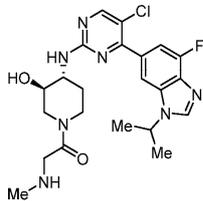
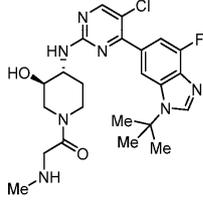
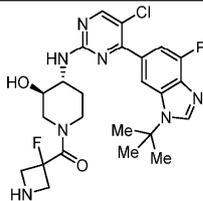
Пример F23 (схема F-6): получение 1-[(3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-(метиламино)этан-1-она.  
Схема F-6.

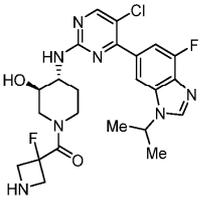
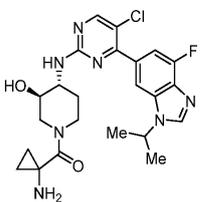
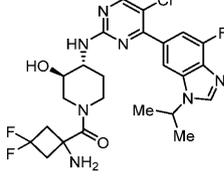


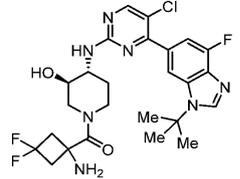
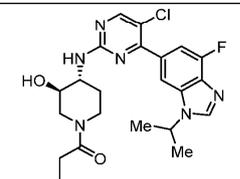
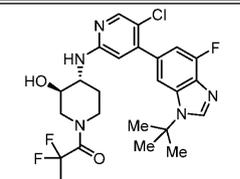
К раствору соединения (F-2) (полученного, как показано в примере F17; 160 мг; 0,279) в DCM (10,0 мл) и TFA (10,0 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционный раствор концентрировали досуха. Остаток помещали в MeOH (5 мл) и обрабатывали NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O, чтобы довести pH до значения примерно 7-8. Раствор концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке DuraShell (150×25 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 22-42% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин с получением 1-[(3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-(метиламино)этан-1-она (пример F23) (35,2 мг; выход 27%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.43 (t, J=4,1 Гц, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.61 (br d, J=12,1 Гц, 1H), 7.31-7.11 (m, 1H), 5.10 (br d, J=4,5 Гц, 1H), 4.82 (td, J=6,8, 13,8 Гц, 1H), 4.11-3.65 (m, 3H), 3.60-3.38 (m, 2H), 3.26-2.98 (m, 3H), 2.70-2.53 (m, 4H), 2.27 (d, J=1,3 Гц, 3H), 2.02 (br s, 1H), 1.59 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1.45-1.29 (m, 1H); m/z (ESI<sup>+</sup>) для (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>) 474,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 1-[(3R,4R)-4-({5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил] пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-(метиламино)этан-1-она (пример F23). Следующие примеры были синтезированы с не критическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах,

которые может осуществить специалист в данной области техники. Если необходимо, разделение энантиомеров проводили посредством стандартных методов, известных в данной области техники, таких как хиральная SFC или HPLC, с получением отдельных энантиомеров.

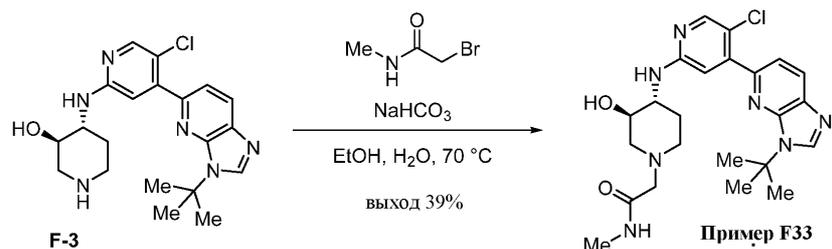
Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
F24	 <p>1-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-(метиламино)этан-1-он</p>	476,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> =5,3 Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.97-7.84 (m, 1H), 7.61-7.36 (m, 2H), 5.10 (br s, 1H), 4.82 (td, <i>J</i> =6,7, 13,3 Гц, 1H), 4.35 (br d, <i>J</i> =12,5 Гц, 1H), 4.04-3.80 (m, 2H), 3.75 (br d, <i>J</i> =9,8 Гц, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.58 (br t, <i>J</i> =11,3 Гц, 1H), 2.28 (d, <i>J</i> =2,0 Гц, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 6H), 1.38 (br d, <i>J</i> =17,2 Гц, 1H)
F25	 <p>1-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-{{4-(1-трет-бутил-4-фтор-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил)-5-хлорпиримидин-2-ил}амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-(метиламино)этан-1-он</p>	512,2 [M+Na] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 9.43-9.31 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.77 (br d, <i>J</i> =10,8 Гц, 1H), 4.46-3.98 (m, 4H), 3.85-3.56 (m, 2H), 3.32-2.82 (m, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 3H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.84 (s, 9H), 1.60-1.59 (m, 1H)
F26	 <p>[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-{{4-(1-трет-бутил-4-фтор-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил)-5-хлорпиримидин-2-ил}амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2-(метиламино)этан-1-он</p>	520,0 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42-8.17 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =11,4 Гц, 1H), 4.40-3.88 (m, 4H), 3.84-3.45 (m, 4H), 3.15-2.67 (m, 2H), 2.09 (d, <i>J</i> =13,4 Гц, 1H), 1.72 (s, 9H),

	фтор-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-ил)-5-хлорпиримидин-2-ил]амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил](3-фторазетидин-3-ил)метанон		1.50-1.36 (m, 1H)
<b>F27</b>	 <p>[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил](3-фторазетидин-3-ил)метанон</p>	506,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.55-7.04 (m, 2H), 5.13 (dd, <i>J</i> =21,1, 4,8 Гц, 1H), 4.75 (p, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 4.27-3.74 (m, 4H), 3.70-3.35 (m, 4H), 3.09-2.62 (m, 2H), 1.96 (br s, <i>J</i> =33,6 Гц, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 6H), 1.43-1.23 (m, 1H)
<b>F28</b>	 <p>(1-аминоциклопропил)[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1<i>H</i>-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]метанон</p>	488,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.59-7.21 (m, 2H), 5.20 (br s, 1H), 4.82 (td, <i>J</i> =6,7, 13,4 Гц, 1H), 4.25 (br d, <i>J</i> =10,2 Гц, 1H), 4.17-3.94 (m, 1H), 3.88 (br dd, <i>J</i> =3,2, 8,1 Гц, 1H), 3.49 (br d, <i>J</i> =3,4 Гц, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.37-2.19 (m, 2H), 1.97 (br s, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 6H), 1.46-1.24 (m, 1H), 0.79 (br s, 2H), 0.71-0.53 (m, 2H)
<b>F29</b>		538,0 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.56-7.32 (m, 2H), 5.18 (d, <i>J</i> =70,6 Гц, 1H), 4.83 (p, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 4.42-3.76 (m,

	(1-амино-3,3-дифторциклобутил)[(3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]метанол		3H), 3.51 (d, $J=65,9$ Гц, 1H), 3.25-2.92 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 3H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.57 (d, $J=6,7$ Гц, 6H), 1.52-1.30 (m, 1H)
<b>F30</b>	 (1-амино-3,3-дифторциклобутил)-[(3R,4R)-4-{{4-[1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил]метанол	552,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.27 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4.01-3.43 (m, 4H), 3.16-3.04 (m, 3H), 2.75-2.37 (m, 3H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.72 (s, 9H), 1.48 (s, 1H)
<b>F31</b>	 (3S)-3-амино-1-[(3R,4R)-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-пиримидин-2-ил}амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил]-4,4,4-трифторбутан-1-он	544,0 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.45 (s, 1H), 8.41-8.28 (m, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.65-7.26 (m, 2H), 5.03 (dd, $J=4,7, 12,5$ Гц, 1H), 4.75 (td, $J=6,7, 13,4$ Гц, 1H), 4.40-3.28 (m, 5H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 1.89 (br s, 3H), 2.02-1.79 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.36-1.21 (m, 1H)
<b>F32</b>	 3-амино-1-[(3R,4R)-4-{{4-[1-трет-бутил-4-фтор-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил]-2,2-дифторпропан-1-он	525,3 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.12 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.19-4.01 (m, 2H), 3.99-3.80 (m, 2H), 3.46 (br s, 2H), 3.23-2.96 (m, 4H), 2.11 (br t, $J=12,7$ Гц, 1H), 1.72 (s, 9H), 1.39-1.23 (m, 1H)

Пример F33 (схема F-7): получение 2-[(3R,4R)-4-{{4-[3-трет-бутил-3H-имидазо[4,5-b]пиримидин-5-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино}-3-гидроксипиперидин-1-ил]-N-метилацетамида.

Схема F-7.

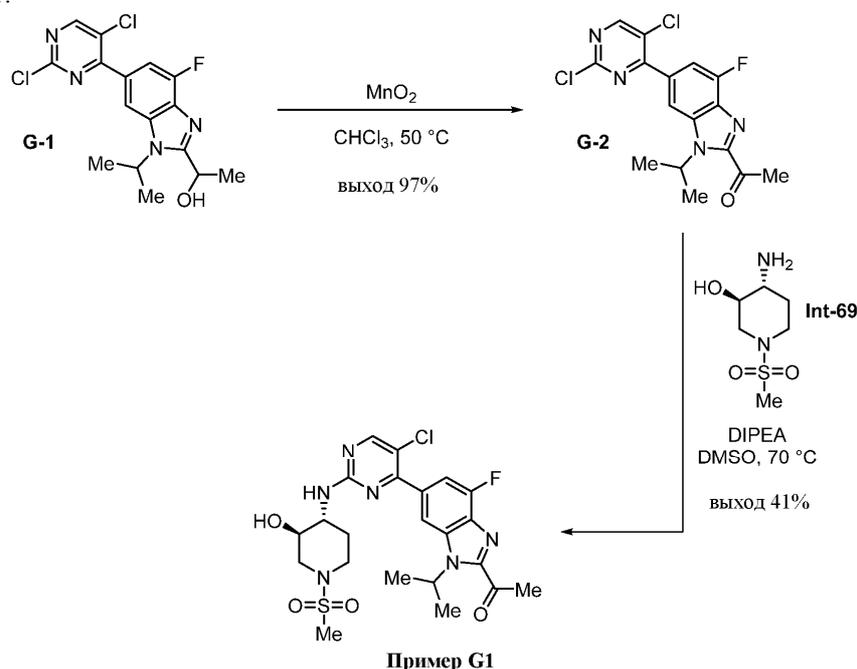


К раствору (3R,4R)-4-{{4-[3-трет-бутил-3H-имидазо[4,5-b]пиримидин-5-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино}пиперидин-3-ола (полученного, как показано в примере D3; 100 мг; 0,249 ммоль) в EtOH (6,0

мл) добавляли 2-бром-N-метилацетамид (56,7 мг; 0,374 ммоль) и раствор насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$  (3,0 мл). Смесь перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Анализ ТСХ ( $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ , 1:3) показал израсходование исходного вещества. Смесь разбавляли водой  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке DuraShell (150×25 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 21-41%  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (плюс 0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) со скоростью потока 25 мл/мин с получением 2-[(3R,4R)-4-[[4-(3-третбутил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиримидин-5-ил)-5-хлорпиримидин-2-ил]амино]-3-гидроксипиперидин-1-ил]-N-метилацетамида (пример F33) (45,5 мг; выход 39%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (br d,  $J=4,6$  Гц, 1H), 7.52 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 4.91 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 3.60-3.49 (m, 2H), 2.91 (d,  $J=2,0$  Гц, 2H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.68 (br d,  $J=11,1$  Гц, 1H), 2.62 (d,  $J=4,7$  Гц, 3H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.80 (s, 9H), 1.50-1.39 (m, 1H);  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ) 472,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Пример G1 (схема G-1): 1-[6-(5-хлор-2-[(3R,4R)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]амино)пиримидин-4-ил]-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-он.

Схема G-1.



Стадия 1: синтез 1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-она (G-2).

К раствору 1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-ола (G-1) (полученного, как показано в примере A1; 500 мг; 1,35 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (10 мл) добавляли  $\text{MnO}_2$  (824 мг; 9,48 ммоль). Смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 6 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage,  $\text{SiO}_2$ , 25%  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир) с получением 1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-она (G-2) (480 мг; выход 97%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7.64 (dd,  $J=1,3, 10,9$  Гц, 1H), 6.06-5.92 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.71 (d,  $J=7,1$  Гц, 6H);  $m/z$  (ESI+) для ( $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$ ) 367,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

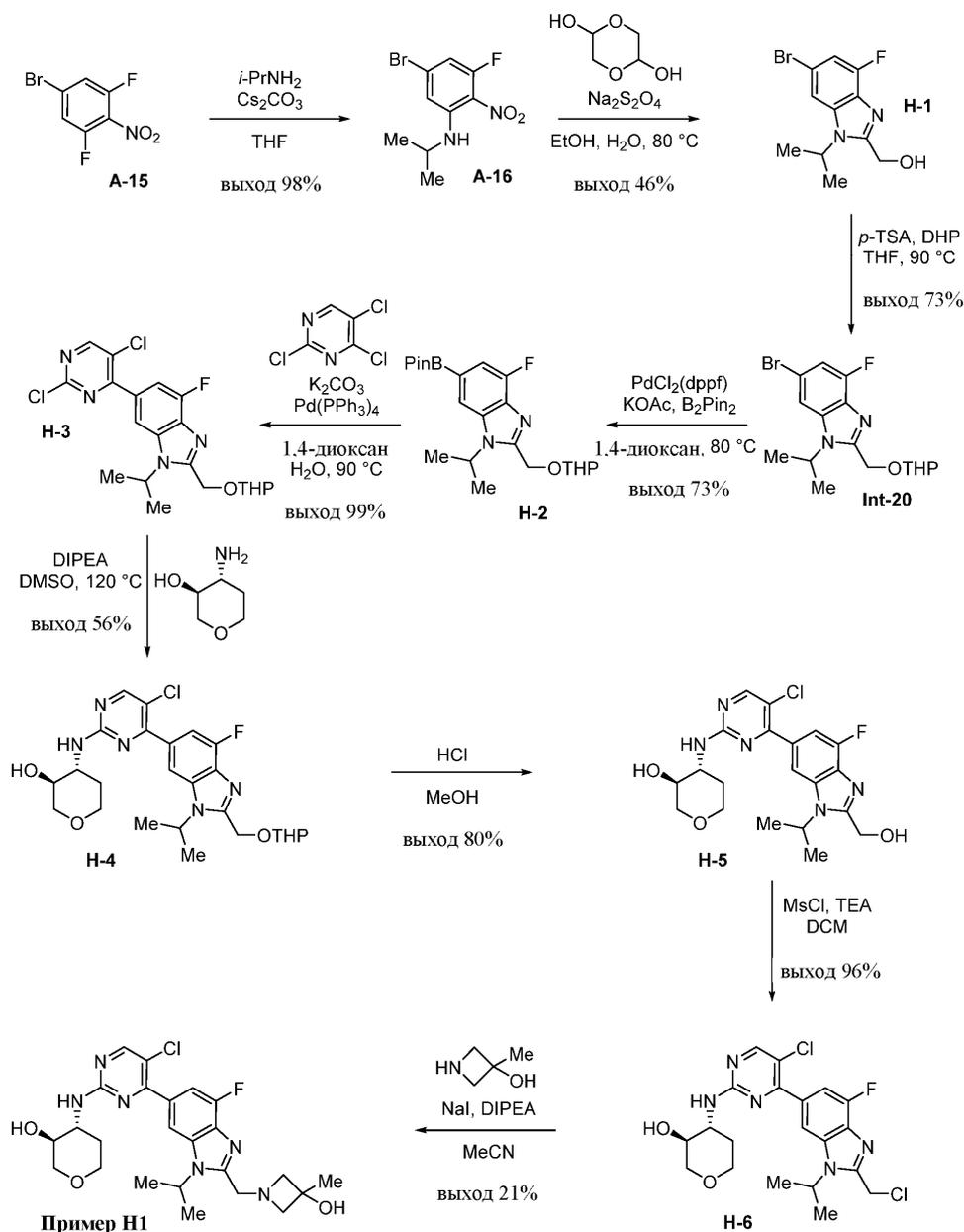
Стадия 2: синтез 1-[6-(5-хлор-2-[(3R,4R)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]амино)пиримидин-4-ил]-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-она (пример G1).

К раствору 1-[6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-она (G-2) (100 мг; 0,272 ммоль) в  $\text{DMSO}$  (5,0 мл) добавляли DIPEA (106 мг; 0,817 ммоль) и (3R,4R)-4-амино-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол (Int-69). Смесь перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь разбавляли водой  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ ( $\text{SiO}_2$ , 50%  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир,  $R_f$  составляет 0,4) с получением 1-[6-(5-хлор-2-[(3R,4R)-3-гидрокси-1-(метансульфонил)пиперидин-4-ил]амино)пиримидин-4-ил]-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]этан-1-она (пример G1) (58,2 мг; выход 41%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.21-8.03 (m, 1H), 7.67-7.41 (m, 2H), 5.86-5.72 (m, 1H), 5.23 (d,  $J=4,6$  Гц, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.79

(s, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.61 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1.57-1.45 (m, 1H); m/z (ESI+) для (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S) 525,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример Н1 (схема Н-1): получение 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[2-(хлорметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола.

Схема Н-1.



Стадия 1: синтез 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (A-16).

К раствору 5-бром-1,3-дифтор-2-нитробензола (A-15) (35,0 г; 147 ммоль) в THF (700 мл) добавляли *i*-PrNH<sub>2</sub> (8,7 г; 147 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57,5 г; 176 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (A-16) (40,0 г; выход 98%) в виде красного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.09-6.98 (m, 2H), 6.89 (dd, J=1,9, 11,1 Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.88 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 1.19 (d, J=6,4 Гц, 6H); m/z (ESI+) для (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 276,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез [6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метанола (H-1).

К раствору 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(пропан-2-ил)анилина (A-16) (40,0 г; 144 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O (4:1; 700 мл) добавляли 1,4-диоксан-2,5-диол (20,8 г; 173 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (126 г; 722 ммоль). Смесь перемешивали при температуре дефлегмации 80 °C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь разбавляли водой H<sub>2</sub>O (100

мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением [6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метанола (H-1) (19,0 г; выход 46%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.81 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.28 (dd, J=1,5, 10,0 Гц, 1H), 5.72 (t, J=5,8 Гц, 1H), 5.01-4.87 (m, 1H), 4.72 (d, J=5,5 Гц, 2H), 1.56 (d, J=6,8 Гц, 6H); m/z (ESI+) для (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O) 286,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: синтез 6-бром-4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-20).

К раствору [6-бром-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]метанола (H-1) (19,0 г; 66,2 ммоль) в THF (250 мл) добавляли p-TSA (1,7 г; 6,62 ммоль) и DHP (22,3 г; 265 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением 6-бром-4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (Int-20) (18,0 г; выход 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=1,5, 10,1 Гц, 1H), 4.97-4.84 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 2H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.57 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1.53-1.46 (m, 4H); m/z (ESI+) для (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 372,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4: синтез 4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазола (H-2).

К суспензии 6-бром-4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (H-2) (8,0 г; 21,6 ммоль), B2Pin (6,6 г; 25,9 ммоль) и KOAc (6,3 г; 64,6 ммоль) в 1,4-диоксане (160 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,788 г; 1,08 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали досуха. Остаток помещали в H<sub>2</sub>O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (360 г SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением 4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазола (H-2) (9,4 г; выход 73%) в виде желтого раствора, m/z (ESI+) для (C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) 419,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5: синтез 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (H-3).

Смесь 4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазола (H-2) (6,0 г; 14,3 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидина (3,95 г; 21,5 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,96 г; 28,7 ммоль) в 1,4-диоксане (90 мл) и H<sub>2</sub>O (30 мл) дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 5 минут. Добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (829 мг; 0,717 ммоль), и смесь дегазировали в течение еще 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 часов.

Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO<sub>2</sub>, 0-60% EtOAc/петролейный эфир) с получением 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (H-3) (7,4 г; выход 99%) в виде белого твердого вещества, m/z (ESI+) для (C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) 461,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6: синтез 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (H-4).

К раствору 6-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазола (H-3) (2,3 г; 19,8 ммоль) в DMSO (150 мл) добавляли DIPEA (10,6 г; 82,4 ммоль) и 3-амино-1,5-ангидро-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол (7,2 г; 16,5 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционный раствор разбавляли H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (360 г SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM) с получением 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (H-4) (4,8 г; выход 56%) в виде желтого твердого вещества, m/z (ESI+) для (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) 520,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 7: синтез 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (H-5).

К раствору 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-{{(оксан-2-ил)окси}метил}-1-(пропан-2-ил)-1H-

бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (Н-4) (4,7 г; 9,2 ммоль) в MeOH (40,0 мл) по каплям добавляли раствор HCl (4 н. в 1,4-диоксане; 10,0 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (80 г SiO<sub>2</sub>; MeOH/DCM, 1:10) с получением 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (Н-5) (3,2 г; выход 80%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.77-1.78 (m, 1H) 1.80 (dd, J=6,90, 2,89 Гц, 5H) 2.06-2.16 (m, 1H) 3.18-3.27 (m, 1H) 3.44-3.54 (m, 1H) 3.65 (s, 1H) 3.99 (br dd, J=11,29, 5,02 Гц, 3 H) 5.07 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 7.92 (d, J=11,04 Гц, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.49 (s, 1H); m/z (ESI+) для (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>) 436,2 (M+H)<sup>+</sup>.

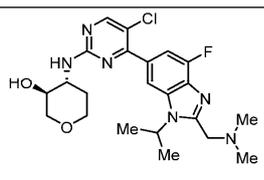
Стадия 8: синтез 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[2-(хлорметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (Н-6).

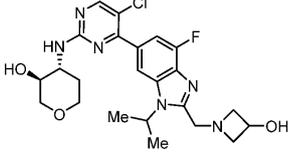
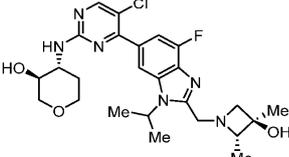
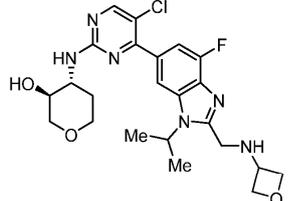
К раствору 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (Н-5) (800 мг; 1,8 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (557 мг; 5,5 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям метансульфонилхлоридом (328 мг; 2,2 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь промывали НЮ. Водный слой экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[2-(хлорметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (Н-6) (800 мг; выход 96%), который использовали без дополнительной очистки, m/z (ESI+) для (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) 454,1 (M+H)<sup>+</sup>.

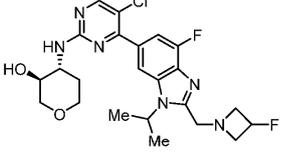
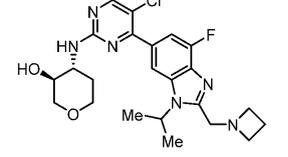
Стадия 9: синтез 1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-[4-фтор-2-[(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример Н1).

К раствору 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[2-(хлорметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (Н-6) (100 мг; 0,22 ммоль) в MeCN (2,0 мл) добавляли 3-метилазетидин-3-ол (19,2 мг; 0,22 ммоль), NaI (33,0 мг; 0,22 ммоль) и DIPEA (142 мг; 1,1 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 25°C в течение 3 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционный раствор промывали H<sub>2</sub>O (5 мл). Водный слой экстрагировали DCM (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке YMC Triart (30×150 мм, размер частиц 7 мкм), которую элюировали смесью 30-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин с получением 1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-[4-фтор-2-[(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример Н1) (23,5 мг; выход 21%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, J=11,4 Гц, 1H), 5.16 (app p, J=7,0 Гц, 1H), 4.03-3.87 (m, 5H), 3.61 (dt, J=4,8, 9,4 Гц, 1H), 3.48 (dt, J=2,2, 11,7 Гц, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.68 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.46 (s, 3H); m/z (ESI+) для (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>) 505,2 (M+H)<sup>+</sup>.

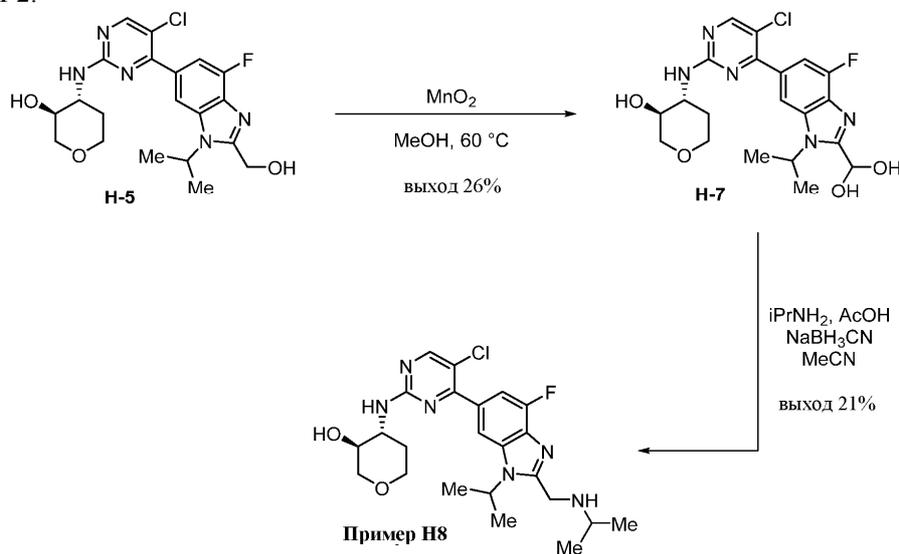
Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[2-(хлорметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример Н1). Следующие примеры были синтезированы с не критическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
Н2	 <p>1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{2-[(диметиламино)метил]-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	463,1 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.52 (d, J=11,5 Гц, 1H) 5.25-5.18 (m, 1H) 3.88-4.06 (m, 3H) 3.80 (s, 2H) 3.63 (m, 1H) 3.36-3.54 (m, 1H) 3.16-3.29 (m, 1H) 2.31 (s, 6H) 2.03-2.20 (m, 1H) 1.69 (d, J=7,0 Гц, 6H) 1.58-1.67 (m, 1H)

<p><b>Н3</b></p>	 <p>1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-пиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>491,1 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, J=11,4 Гц, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.35 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4.01-3.89 (m, 5H), 3.66-3.57 (m, 3H), 3.48 (dt, J=2,1, 11,7 Гц, 1H), 3.20 (dd, J=9,7, 11,1 Гц, 1H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.68 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1.66-1.58 (m, 1H)</p>
<p><b>Н4</b></p>	 <p>1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-ил]метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-пиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>519,3 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J=11,6 Гц, 1H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 5H), 3.61 (dt, J=4,7, 9,4 Гц, 1H), 3.48 (dt, J=2,3, 11,7 Гц, 1H), 3.25-3.17 (m, 3H), 2.97 (d, J=6,7 Гц, 1H), 2.13 (td, J=2,3, 13,2 Гц, 1H), 1.69 (dd, J=6,9, 12,9 Гц, 7H), 1.28 (s, 3H), 0.88 (d, J=6,2 Гц, 3H)</p>
<p><b>Н5</b></p>	 <p>1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(оксетан-3-ил)-амино]метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-пиримидин-2-ил)амино]-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол</p>	<p>491,2 [M+H]<sup>+</sup> (ESI)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.37 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.52 (d, J=11,8 Гц, 1H) 5.08-5.16 (m, 1H) 4.80 (m, 2H) 4.46 (m, 2H) 4.11 (s, 2H) 3.90-4.08 (m, 4H) 3.63 (m, 1H) 3.50 (m, 1H) 3.19-3.26 (m, 1H) 2.13 (m, 1H) 1.72 (d, J=6,7 Гц, 6H), 1.69-1.61 (m, 2H)</p>

	пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол		
<b>H6</b>	 1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{4-фтор-2-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол	493,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (d, J=11,5 Гц, 1H), 5.25-5.04 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.00-3.87 (m, 3H), 3.74-3.56 (m, 3H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.20 (dd, J=9,7, 11,1 Гц, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.68 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1.66-1.58 (m, 1H)
<b>H7</b>	 1,5-ангидро-3-[(4-{2-[[азетидин-1-ил)метил]-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]-5-хлорпиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол	475,2 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (d, J=11,4 Гц, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 5H), 3.61 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.35 (t, J=7,0 Гц, 4H), 3.20 (dd, J=9,7, 11,1 Гц, 1H), 2.16-2.08 (m, 3H), 1.69 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1.67-1.60 (m, 1H)

Пример H8 (схема H-2): 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-2-[(пропан-2-ил)амино]метил]-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол.  
Схема H-2.



Стадия 1: синтез 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[2-(дигидроксиметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (H-7).

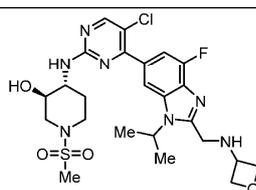
Смесь (3R,4R)-4-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(гидроксиметил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ола (H-5) (900 мг; 2,1 ммоль) и MnO<sub>2</sub> (2,7 г; 31 ммоль) в MeOH (20,0 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ISCO; 20 г SiO<sub>2</sub>; MeOH/DCM, 1:10) с получением 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[2-(дигидроксиметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (H-7) (162 мг; выход 26%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.69 (t, J=5,77 Гц, 7H) 2.00-

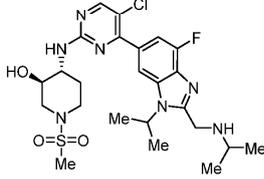
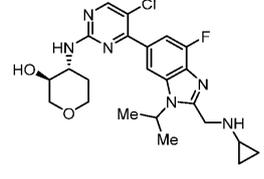
2.23 (m, 1H) 3.18-3.26 (m, 1H) 3.50 (br d,  $J=2,26$  Гц, 1H) 3.63 (td,  $J=9,29, 5,02$  Гц, 1H) 3.98 (br. dd,  $J=11,29, 4,52$  Гц, 3H) 5.44-5.53 (m, 1H) 5.88 (s, 1H) 7.53 (br d,  $J=11,54$  Гц, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.37 (s, 1H);  $m/z$  (ESI+) для  $(C_{20}H_{23}ClFN_5O_4)$  452,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-2-{{(пропан-2-ил)амино}метил}-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример Н8).

К раствору 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[2-(дигидроксиметил)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (Н-7) (50 мг; 0,11 ммоль) и *i*-PrNH<sub>2</sub> (12,7 мг; 0,215 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли AcOH (6,4 мг; 0,107 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при температуре окружающей среды добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (13,5 мг, 0,215 ммоль), и смесь перемешивали в течение 16 часов ночью. Анализ LCMS показал израсходование исходного вещества с образованием требуемой массы продукта. Реакционную смесь выливали в водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 M; 5 мл) и экстрагировали DCM (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали расолом (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC на колонке Xtimate C18 (250×80 мм, размер частиц 10 мкм), которую элюировали смесью 35-55% MeCN/H<sub>2</sub>O (плюс 0,05% NH<sub>4</sub>OH) со скоростью потока 25 мл/мин с получением 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-2-{{(пропан-2-ил)амино}метил}-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример Н8) (10,9 мг; выход 21%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.37 (s, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.51 (d,  $J=11,8$  Гц, 1H) 5.05-5.17 (m, 1H) 4.15 (s, 2H) 3.90-4.03 (m, 3H) 3.64 (m, 1H) 3.50 (m, 1H) 3.13-3.26 (m, 1H) 2.85-2.95 (m, 1H) 2.15 (m, 1H) 1.71 (d,  $J=7,0$  Гц, 6H) 1.66 (m, 1H) 1.16 (d,  $J=6,2$  Гц, 6H);  $m/z$  (ESI+) для  $(C_{23}H_{30}ClFN_6O_2)$  477,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры в приведенной ниже таблице синтезировали способами, использованными для синтеза 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-1-(пропан-2-ил)-2-{{(пропан-2-ил)амино}метил}-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитола (пример Н8). Следующий ниже пример был синтезирован с некритическими изменениями или заменами в приведенных в качестве примеров способах, которые может осуществить специалист в данной области техники.

Номер примера	Структура/Наименование	LCMS	ЯМР
Н9		568,1 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)	<sup>1</sup> H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.43 (s, 1H), 8.09-7.68 (m, 1H), 7.44 (d, $J=35,3$ Гц, 1H), 5.01 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 4.59 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.00 (s,

	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-({5-хлор-4-[4-фтор-2- {{(оксетан-3-ил)амино}метил}-1- (пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -бензимидазол-6- ил]пиримидин-2-ил}амино)-1- (метансульфонил)-пиперидин-3-ол		2H), 3.92 (d, <i>J</i> =11,1 Гц, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 6H), 2.89 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H)
<b>H10</b>	 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-({5-хлор-4-[4-фтор-1- (пропан-2-ил)-2-{{(пропан-2- ил)амино}метил}-1 <i>H</i> - бензимидазол-6-ил]пиримидин-2- ил}амино)-1-(метансульфонил)- пиперидин-3-ол	553,9 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.96 (s, 1H), 7.62-7.39 (m, 1H), 7.09-6.82 (m, 2H), 4.88-4.67 (m, 1H), 4.65-4.48 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> =6,1 Гц, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> =10,1 Гц, 1H), 2.46-2.37 (m, 4H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.19 (t, <i>J</i> =10,4 Гц, 1H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.41 (br. s., 3H), 1.13 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.56 (d, <i>J</i> =6,2 Гц, 6H)
<b>H11</b>	 1,5-ангидро-3-[(5-хлор-4-{{2- [(циклопропиламино)метил]-4- фтор-1-(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> - бензимидазол-6-ил}пиримидин-2- ил)амино]-2,3-дидезокси- <i>D</i> -трео- пентитол	475,3 [M+H] <sup>+</sup> (ESI)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =11,54 Гц, 1H), 5.07 (dt, <i>J</i> =13,93, 6,84 Гц, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.90-4.03 (m, 3H), 3.63 (td, <i>J</i> =9,41, 4,77 Гц, 1H), 3.50 (td, <i>J</i> =11,67, 2,01 Гц, 1H), 3.22 (dd, <i>J</i> =11,04, 9,79 Гц, 1H), 2.26 (dt, <i>J</i> =6,71, 3,29 Гц, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> =7,03 Гц, 6H), 1.60-1.68 (m, 1H), 0.45-0.51 (m, 2H), 0.31-0.36 (m, 2H)

Биологические анализы и данные.

Анализ сдвига подвижности комплекса CDK4/циклин D1.

Цель анализа комплекса CDK4/циклин D1 состоит в том, чтобы оценить ингибирование (% ингибирования, значения  $K_{iapp}$  и  $K_i$ ) в присутствии низкомолекулярных ингибиторов с использованием флуоресцентного анализа сдвига подвижности в микрофлюидной системе. Комплекс CDK4/циклин D1 катализирует образование ADP (аденозиндифосфат) из ATP (аденозинтрифосфат), что сопровождается переносом фосфорилла на субстратный пептид 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO:1). Анализ сдвига подвижности состоит в электрофоретическом разделении флуоресцентно меченых пептидов (субстрат и фосфорилированный продукт) после киназной реакции. Определяют и субстрат, и продукт, и соотношение этих значений используют для определения % превращения субстрата в продукт с помощью ридера LabChip EZ. Типичные реакционные растворы содержали 2% DMSO ( $\pm$ ингибитор), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT (дитиотреитол), 3,5 mM ATP, 0,005% TW-20 (полисорбат 20), 3 мкМ 5-FAM-Dyrktide, 3 нМ (активные сайты) активированного комплекса CDK4/циклин D1 в 40 mM буфере HEPES (N-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-N'-(2-этансульфоновая кислота)) при pH 7,5.

Определение ингибиторного  $K_i$  для активированного комплекса CDK4/циклин D1 (2007 E1/2008 + PO4) начинали с добавления ATP (конечный объем реакционной смеси 50 мкл) после восемнадцатиминутного предварительного инкубирования фермента и ингибитора при 22°C в реакционной смеси. Реакцию останавливали через 195 минут путем добавления 50 мкл 30 mM EDTA. Определения  $K_i$  производили по графику долевой скорости как функции от концентрации ингибитора, соответствующей уравнению Моррисона с концентрацией фермента в качестве переменной.

Анализ сдвига подвижности комплекса CDK6/циклин D3.

Цель анализа комплекса CDK6/циклин D3 состоит в том, чтобы оценить ингибирование (% ингибирования, значения  $K_{iapp}$  и  $K_i$ ) в присутствии низкомолекулярных ингибиторов с использованием флуоресцентного анализа сдвига подвижности в микрофлюидной системе. Комплекс CDK6/циклин D3 катализирует образование ADP из ATP, что сопровождается переносом фосфорилла на субстратный пептид 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO:1). Анализ сдвига подвижности состоит в

электрофоретическом разделении флуоресцентно меченых пептидов (субстрат и фосфорилированный продукт) после киназной реакции. Определяют и субстрат, и продукт, и соотношение этих значений используют для определения % превращения субстрата в продукт с помощью ридера LabChip EZ.

Типичные реакционные растворы содержали 2% DMSO ( $\pm$  ингибитор), 2% глицерина, 10 мМ  $MgCl_2$ , 1 мМ DTT, 3,5 мМ АТР, 0,005% Tween 20 (TW-20), 3 мкМ 5-FAM-Dyrktide, 4 нМ (активные сайты) активированного комплекса CDK6/циклин D3 в 40 мМ буфере HEPES при pH 7,5.

Определение ингибиторного  $K_i$  для активированного комплекса CDK6/циклин D3 (LJIC-2009G1/2010 +PO4) начинали с добавления АТР (конечный объем реакционной смеси 50 мкл) после восемнадцатиминутного предварительного инкубирования фермента и ингибитора при 22°C в реакционной смеси. Реакцию останавливали через 95 минут путем добавления 50 мкл 30 мМ EDTA. Определения  $K_i$  производили по графику долевого скорости как функции от концентрации ингибитора, соответствующей уравнению Моррисона с концентрацией фермента в качестве переменной.

Анализы сдвига подвижности CDK4 и CDK6 смотри также в Morrison, J. F. (1969) Kinetics of the reversible inhibition of enzyme-catalysed reactions by tight-binding inhibitors, *Biochimica et biophysica acta* 185, 269-286; и Murphy, D. J. (2004) Determination of accurate  $K_i$  values for tight-binding enzyme inhibitors: an in silico study of experimental error and assay design, *Analytical biochemistry* 327, 61-67'.

ELISA анализы (твердофазные иммуноферментные анализы) фосфосерина 795 Rb.

Клетки JEKO-1 или MV4-11 высевали в количестве 15000 или 20000 клеток на лунку соответственно в 100 мкл среды для роста и оставляли инкубироваться при 37°C с 5%  $CO_2$  в течение ночи. На следующие сутки делали серийные разведения соединений от максимальной дозы 10 мМ для 11-точечной кривой 3-кратных разведений в DMSO. Производили промежуточное разведение соединений 1:200 в среде для роста перед разведением 1:5 в клетках для конечной концентрации от 10 мкМ до 0,1 нМ в 0,1% DMSO в клетках. Клетки JEKO-1 и MV4-11 обрабатывали в течение ночи при 37°C с 5%  $CO_2$ . Клетки лизировали на льду в 100 мкл/лунка CST буфера для лизиса и переносили в предварительно покрытые и заблокированные анти-фосфо-Ser807/811 Rb планшеты для ELISA для инкубирования в течение ночи при 4°C. Планшеты промывали для удаления остаточных несвязанных клеточных белков и добавляли антитело для определения общего Rb в течение 90 минут при 37°C. После промывки для удаления несвязанного антитела к общему Rb, меченое HRP (пероксидаза хрена) антитело оставляли для связывания в течение 30 минут при 37°C. После промывки для удаления несвязанного HRP антитела добавляли реагент Glo Substrate и инкубировали в защищенном от света месте в течение 5-10 минут. Планшеты считывали в режиме люминесценции и рассчитывали значения  $IC_{50}$ .

Биологическая активность.

Данные по биологической активности для типичных соединений по изобретению представлены в табл.6. Данные по  $K_i$  (нМ) *in vitro* для CDK4 и CDK6 получены с использованием калориметрических анализов. Данные по  $IC_{50}$  (нМ) для CDK4 и CDK6 в клетках получены для CDK4 и CDK6 с использованием анализов ELISA с фосфо-Rb S795 в клетках JEKO-1 и MV4-11.

№ примера	CDK4/D1, $K_i$ (нМ)	ELISA pRB S795 для CDK4 в клетках JEKO-1, $IC_{50}$ (нМ)	CDK6/D3, $K_i$ (нМ)	ELISA pRB S795 для CDK6 в клетках MV4-11, $IC_{50}$ (нМ)
A01	0,1	25,3	2,3	76,5
A02	0,1	88,6	2,5	163,3
A03	4,0		17,3	
A04	0,6	329,6	11,4	289,2
A05	3,3	225,1	50,8	541,4
A06	1,4	87,4	17,5	192,2
A07	1,8	182,1	28,0	520,4
A08	1,1		4,8	
A09	0,1	16,8	1,4	57,6
A10	0,6	72,7	10,4	195,3
A11	0,3	122,7	3,0	143,9
A12	0,6	29,8	7,9	108,5
A13	1,7	72,2	31,5	276,7
A14	0,5		4,6	
A15	0,3		2,4	
A16	0,2	25,7	2,7	98,1
A17	0,1	9,9	0,4	13,4
A18	0,2	25,0	2,3	77,2
A19	0,9	69,1	14,6	318,4

042105

A20	2,7		20,4	
A21	7,3		135,6	
A22	3,2		49,7	
A23	0,5	26,5	11,6	84,1
A24	1,3	40,1	16,4	166,9
A25	0,0	13,3	1,3	30,6
A26	0,2	12,2	4,2	24,3
A27	1,0	75,6	15,7	269,2
A28	0,5	99,2	6,2	131,1
A29	0,6	68,6	5,1	95,7
A30	0,2	51,6	4,9	63,5
A31	0,5	23,5	7,1	87,0
A32	0,9		7,1	
A33	8,3		78,0	
A34	11,1		102,1	
A35	1,5	123,8	58,9	966,7
A36	0,2	19,6	3,7	43,9
A37	3,5		34,2	
A38	0,5	455,7	10,2	598,1
A39	1,3		12,3	
A40	0,3	85,5	3,5	346,5
A41	3,1	92,8	48,8	216,1
A42	6,0		54,7	
A43	4,8		44,0	
A44	4,9	76,5	113,9	408,0
A45	1,0	65,8	52,0	468,4
A46	2,3		40,5	
A47	1,0	382,7	24,6	370,3
A48	0,1	36,5	2,3	58,9
A49	0,7	76,0	14,3	219,2
A50	17,0		109,5	

042105

A51	2,0	245,0	55,7	1528,4
A52	2,7	202,1	60,1	973,1
A53	0,6	67,3	16,7	208,3
A54	2,3	173,1	37,5	605,3
A55	3,2	197,8	64,9	283,5
A56	1,3		9,6	
A57	0,4	49,0	19,1	269,1
A58	0,6	33,1	17,6	203,0
A59	0,6	47,7	56,7	521,4
A60	1,6	65,2	33,6	190,3
A61	0,2	11,4	2,6	33,5
A62	0,5	27,5	8,0	66,6
A63	0,9		9,7	
A64	2,0		10,7	
A65	0,6		3,5	
A66	12,1		54,7	
A67	1,4		15,5	
A68	0,7	48,7	14,3	234,9
A69	0,7	101,4	4,9	237,7
A70	26,2		124,2	
A71	0,8	94,9	11,4	286,9
A72	0,3		2,1	
A73	0,9	72,0	16,1	188,1
A74	0,2	26,5	6,2	89,7
A75	0,3	33,2	5,0	102,8
A76	0,2	96,1	6,3	242,0
A77	0,3	61,1	4,9	126,4
A78	0,1	26,4	1,8	73,9
A79	1,8	598,0	17,6	1138,0
A80	0,5	72,9	14,7	216,7
A81				

042105

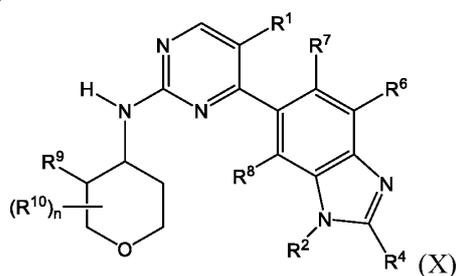
A82	3,8		24,6	
A83	4,1	394,8	88,5	1223,0
A84	6,0		30,3	
A85	9,9		62,8	
A86	4,7		23,5	
A87	0,2	40,1	2,8	97,7
A88	4,5	7318,0	80,4	10000,0
A89	0,5	118,4	12,0	570,3
A90	0,2		1,1	
A91	0,1	14,9	1,7	25,7
A92	0,1	23,8	0,9	42,9
A93	0,2	34,7	4,4	61,4
A94	0,6	38,5	13,9	144,9
B01	0,1	65,6	1,5	129,0
B02	7,3		27,1	
C01	5,2	176,4	98,1	1379,5
C02	4,1	583,7	89,3	1350,0
D01	0,4		1,7	
D02	1,0		9,3	
D03	0,6		4,7	
D04	0,6	68,2	12,5	172,0
D05	2,2	85,7	39,4	258,0
D06				
E01	0,1	17,0	1,4	37,9
F01	0,8	114,1	14,6	576,0
F02	4,3		39,9	
F03	2,7		26,4	
F04				
F05	2,1	247,9	25,8	478,2
F06	1,5	160,6	27,8	134,4
F07	15,3		125,4	

F08	0,5	108,4	11,5	311,3
F09	0,6		5,5	
F10	0,5	41,3	6,1	152,7
F11	5,4	821,1	79,9	2402,1
F12	50,0		109,5	
F13	11,6		81,1	
F14	3,6		30,8	
F15	0,0	34,4	1,0	39,8
F16	1,4	675,3	26,0	362,7
F17	0,5	83,2	8,3	126,6
F18	0,9	31,7	10,1	
F19	1,5		11,8	
F20	2,0	155,1	24,3	787,5
F21	0,4	59,5	7,7	246,2
F22	0,5	61,3	9,1	171,1
F23	1,0	691,9	11,0	1318,1
F24	2,1		19,9	
F25	1,2	455,3	19,3	455,2
F26	0,1	142,8	4,6	182,3
F27	0,5	60,8	5,1	188,0
F28	2,2	190,5	22,3	745,2
F29	1,8	245,5	23,3	643,7
F30	0,5	66,1	12,5	377,1
F31	2,4		23,0	
F32	0,9	171,6	12,8	628,3
F33	0,2	24,6	5,2	112,8
G01	0,4		5,9	
H01	2,4	137,1	127,0	857,6
H02	0,8	52,1	20,0	117,9
H03	1,8	155,4	66,9	422,9
H04	0,8	63,4	38,2	220,9
H05	4,5	249,0	93,3	1470,2
H06	1,1	79,6	35,6	343,3
H07	1,4	48,3	43,0	409,1
H08	1,2	35,6	44,5	305,9
H09	0,9	205,1	18,6	230,3
H10	0,5	14,9	16,4	51,1
H11	0,7	43,4	22,1	295,1

Все публикации и заявки на патенты, указанные в описании изобретения, включены в него посредством ссылки во всей их полноте. Специалистам в данной области техники очевидно, что могут быть внесены определенные изменения и модификации без отклонения от сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (X)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой H, F, Cl, CN,  $C_1$ - $C_2$ алкил или  $C_1$ - $C_2$ фторалкил;

$R^2$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_5$ алкил,  $C_1$ - $C_5$ фторалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из O и N, где каждый указанный  $C_1$ - $C_5$ алкил и  $C_1$ - $C_5$ фторалкил возможно замещен  $R^{20}$ , и каждый указанный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл возможно замещен  $R^{21}$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ фторалкил, где каждый указанный  $C_1$ - $C_4$ алкил и  $C_1$ - $C_4$ фторалкил возможно замещен  $R^{20}$ ;

$R^6$  представляет собой H, F, Cl, CN или  $CH_3$ ;

$R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой H, F или Cl;

$R^9$  представляет собой H, OH,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  или  $N(CH_3)_2$ ;

каждый  $R^{20}$  независимо представляет собой OH,  $C_1$ - $C_2$ алкокси или  $NR^{22}R^{23}$ ;

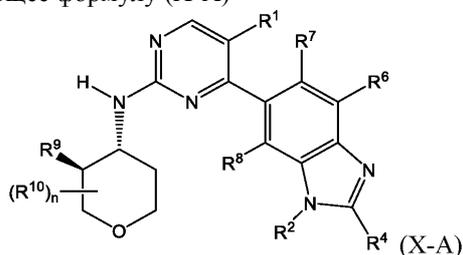
каждый  $R^{21}$  независимо представляет собой F, OH, CN,  $NR^{22}R^{23}$  или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

каждый  $R^{22}$  и  $R^{23}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_2$ алкил; или

$R^{22}$  и  $R^{23}$  могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидинильного кольца, которое возможно замещено F или OH; и

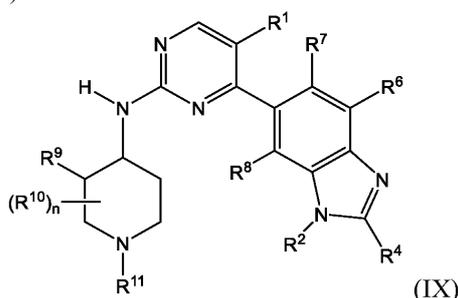
n равен 0.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу (X-A)



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение формулы (IX)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой H, F, Cl, CN,  $C_1$ - $C_2$ алкил или  $C_1$ - $C_2$ фторалкил;

$R^2$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_5$ алкил,  $C_1$ - $C_5$ фторалкил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, имеющий один гетероатом, выбранный из O и N, где каждый указанный  $C_1$ - $C_5$ алкил и  $C_1$ - $C_5$ фторалкил возможно замещен  $R^{20}$ , и каждый указанный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл возможно замещен  $R^{21}$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ фторалкил, где каждый указанный  $C_1$ - $C_4$ алкил и  $C_1$ - $C_4$ фторалкил возможно замещен  $R^{20}$ ;

$R^6$  представляет собой H, F, Cl, CN или  $CH_3$ ;

$R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой H, F, Cl, CN или  $C_1$ - $C_2$ алкил;

$R^9$  представляет собой H, OH,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  или  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{11}$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$ алкил,  $SO_2R^{14}$ ,  $COR^{17}$ ,  $COOR^{17}$  или  $CONR^{18}R^{19}$ ;

$R^{14}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ фторалкил;

$R^{17}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ фторалкил, где каждый указанный  $C_1$ - $C_4$ алкил и  $C_1$ - $C_4$ фторалкил возможно замещен  $R^{20}$ ;

каждый  $R^{18}$  и  $R^{19}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

каждый  $R^{20}$  независимо представляет собой OH,  $C_1$ - $C_2$ алкокси или  $NR^{22}R^{23}$ ;

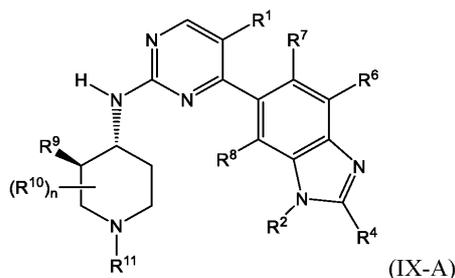
каждый  $R^{21}$  независимо представляет собой F, OH, CN,  $NR^{22}R^{23}$  или  $C_1$ - $C_4$ алкил;

каждый  $R^{22}$  и  $R^{23}$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_2$ алкил; или

$R^{22}$  и  $R^{23}$  могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азетидинильного кольца, которое возможно замещено F или OH; и

n равен 0.

4. Соединение по п.3, имеющее формулу (IX-A)



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой Cl.

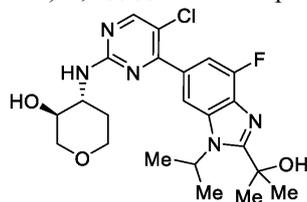
6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, который возможно замещен R<sup>20</sup>.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, который возможно замещен R<sup>20</sup>.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>20</sup> представляет собой OH.

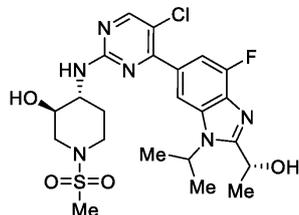
9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой F, R<sup>7</sup> представляет собой H, и R<sup>8</sup> представляет собой H.

10. 1,5-Ангидро-3-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино)-2,3-дидезокси-D-трео-пентитол, имеющий структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. (3R,4R)-4-[(5-Хлор-4-{4-фтор-2-[(1R-1-гидроксиэтил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил)амино]-1-(метансульфонил)пиперидин-3-ол, имеющий структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

15. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли.

