(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392949 (13) A1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
**2024.02.20**

(22) Дата подачи заявки
**2022.04.19**

(51) Int. Cl. ***C07D 405/14*** (2006.01)
***C07D 409/14*** (2006.01)
***C07D 413/14*** (2006.01)
***C07D 417/14*** (2006.01)
***C07D 471/04*** (2006.01)
***C07D 487/04*** (2006.01)
***C07D 498/04*** (2006.01)
***C07D 513/04*** (2006.01)
***A61K 31/454*** (2006.01)
***A61K 31/4545*** (2006.01)
***A61K 31/497*** (2006.01)
***A61K 31/4985*** (2006.01)
***A61K 31/506*** (2006.01)
***A61K 31/519*** (2006.01)
***A61K 31/5365*** (2006.01)
***A61P 1/16*** (2006.01)
***A61P 3/04*** (2006.01)
***A61P 3/10*** (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ КАРБОКСИ-БЕНЗИМИДАЗОЛА, МОДУЛИРУЮЩИЕ GLP-1R

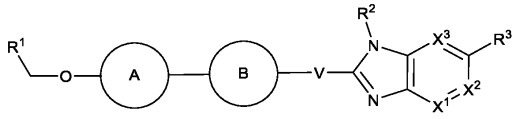
(31) **63/177,775; 63/285,410**
(32) **2021.04.21; 2021.12.02**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/025329**
(87) **WO 2022/225914 2022.10.27**

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

(72) Изобретатель:
**Армстронг Меган К., Брызгис Гедиминас Й., Кэссиди Джеймс С., Чин Элберт, Чоу Чиньхун, Хун Чао-И, Линь Дэвид В., Митчелл Майкл Л., Робертс Эзра, Шрёдер Скотт Д., Тэйлор Джеймс Г., Томас-Тран Рианнон, Райт Натан И., Ян Чжэн-Юй (US)**

(74) Представитель:
**Нилова М.И. (RU)**

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




I

202392949 A1

202392949 A1

# СОЕДИНЕНИЯ КАРБОКСИ-БЕНЗИМИДАЗОЛА, МОДУЛИРУЮЩИЕ GLP-1R

## ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно 35 U.S.C. § 119(e) предварительной заявки США № 63/177,775, поданной 21 апреля 2021 г., и предварительной заявки США № 63/285,410, поданной 02 декабря 2021 г., которые настоящим полностью включены в настоящий документ путем ссылки для всех целей.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

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

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

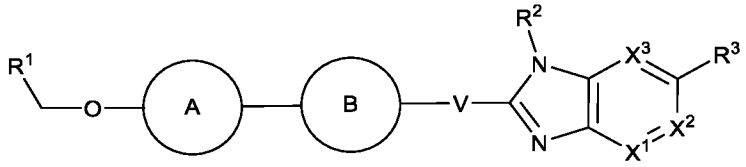
Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляет собой пептидный гормон, секретируемый из энтероэндокринных клеток в кишечнике в ответ на прием пищи. Считается, что GLP-1 играет роль в регуляции гликемии после приема пищи посредством прямого усиления индуцированной пищей секреции инсулина из бета-клеток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

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

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

## КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение формулы (**I**):




**I**

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой

i) 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$;

ii) 5-членный гетероарил, конденсированный с гетероарилом или арилом с образованием гетероарильной кольцевой системы, где гетероарильная кольцевая система необязательно замещена одним-четырьмя $R^4$;

iii) 5-членный гетероарил, замещенный двумя $R^4$ группами, прикрепленными к соседним атомам кольца, и необязательно замещенный одним или двумя дополнительными $R^4$, причем две $R^4$группы, присоединенные к соседним атомам кольца, объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5–10}$циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$;

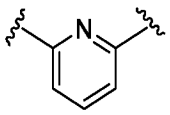
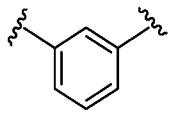
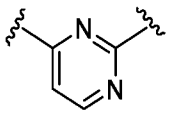
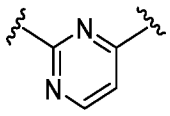
iv) 6-членный гетероарил или фенил, замещенный $C_2$-алкинилом, причем 6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним-тремя $R^4$, причем $C_2$-алкинил замещен–$C(CH_3)_2SO_2CH_3$, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, где арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^5$;

v) 6-членный гетероарил или фенил, замещенный –$C(O)NR^aR^b$, причем гетероарил или фенил необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$; или

vi) 6-членный гетероарил или фенил, причем 6-членный гетероарил или фенил замещен гетероарилом, $C_{3-10}$ циклоалкилом или гетероциклом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$, где каждый гетероарил, $C_{3-10}$ циклоалкил или

гетероцикл замещен $C_{3-10}$ циклоалкилом, гетероциклилом, $C_{1-6}$ алкил-$C_{3-10}$ циклоалкилом, $C_{1-6}$ алкилгетероциклилом или $C_{1-6}$ алкилгетероарилом, где $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{1-6}$алкил-$C_{3-10}$ циклоалкил, $C_{1-6}$алкилгетероциклил или $C_{1-6}$ алкилгетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$;

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

кольцо A представляет собой  ,  ,  или  , каждый необязательно замещен одной-тремя группами $Z^{1a}$,

каждая независимо представляет собой $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ галогеналкокси, галоген, -OH или -CN;

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

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

$R^2$ представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{3-10}$ циклоалкил или гетероциклил,

где каждый алкил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $Z^1$, причем каждый $Z^1$ независимо представляет собой $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ гидроксиалкил, $C_{2-6}$ алкоксиалкил, галоген, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{1-6}$ галогеналкокси, -OH, -CN, $C_{1-6}$ алкил-CN, -O-$C_{3-6}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{3-10}$ циклоалкил или гетероарил, необязательно замещенный 1–4 группами, каждая независимо представляет собой $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ алкокси, галоген, -CN, $C_{1-6}$ галогеналкил или $C_{1-6}$ галогеналкокси;

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

$R^{3a}$ представляет собой H, $C_{1-4}$ алкил-N($R^{9a}$)($R^{9b}$), -$C_{1-4}$ алкил-N($R^{9a}$)C(O)-O-$C_{1-4}$ алкил-OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, $C_{1-4}$ алкил-C(O)N($R^{9a}$)($R^{9b}$), -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-O-$C_{1-4}$алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил-N($R^{9a}$)($R^{9b}$), -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил-OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -$CH_2CH$(N($R^{9a}$)$_2$)C(O)O$R^{9b}$, -P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -$CH_2$P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -$CH_2$OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -O$CH_2$P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, C(O)O$CH_2$P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -OP(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -O$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -C(O)O$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -

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

причем каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним–четырьмя галогенами;

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

причем каждый алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^5$;

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

причем каждый алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

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

$_8$ галогеналкил), -O($C_{2-6}$ алкенил), -O($C_{2-6}$ алкинил), -O($C_{3-15}$ циклоалкил), -O(гетероциклил), -O($C_{6-10}$ арил), -O(гетероарил), -NH($C_{1-9}$ алкил), -NH($C_{1-8}$ галогеналкил), -NH($C_{2-6}$ алкенил), -NH($C_{2-6}$ алкинил), -NH($C_{3-15}$ циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH($C_{6-10}$ арил), -NH(гетероарил), -N($C_{1-9}$ алкил)$_2$, -N($C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -N($C_{2-6}$ алкенил)$_2$, -N($C_{2-6}$ алкинил)$_2$, -N($C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, -N($C_{6-10}$ арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, -N($C_{1-9}$ алкил)($C_{1-8}$ галогеналкил), -N($C_{1-9}$ алкил)($C_{2-6}$ алкенил), -N($C_{1-9}$ алкил)($C_{2-6}$ алкинил), -N($C_{1-9}$ алкил)($C_{3-15}$ циклоалкил), -N($C_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), -N($C_{1-9}$ алкил)($C_{6-10}$ арил), -N($C_{1-9}$ алкил)(гетероарил), -C(O)($C_{1-9}$ алкил), -C(O)($C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)($C_{2-6}$ алкенил), -C(O)($C_{2-6}$ алкинил), -C(O)($C_{3-15}$ циклоалкил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)($C_{6-10}$ арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)O($C_{1-9}$ алкил), -C(O)O($C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)O($C_{2-6}$ алкенил), -C(O)O($C_{2-6}$ алкинил), -C(O)O($C_{3-15}$ циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)O($C_{6-10}$ арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)$NH_2$, -C(O)NH($C_{1-9}$ алкил), -C(O)NH($C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)NH($C_{2-6}$ алкенил), -C(O)NH($C_{2-6}$ алкинил), -C(O)NH($C_{3-15}$ циклоалкил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)NH($C_{6-10}$ арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)N($C_{1-9}$ алкил)$_2$, -C(O)N($C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -C(O)N($C_{2-6}$ алкенил)$_2$, -C(O)N($C_{2-6}$ алкинил)$_2$, -C(O)N($C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, -C(O)N($C_{6-10}$ арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -NHC(O)($C_{1-9}$ алкил), -NHC(O)($C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)($C_{2-6}$ алкенил), -NHC(O)($C_{2-6}$ алкинил), -NHC(O)($C_{3-15}$ циклоалкил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)($C_{6-10}$ арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)O($C_{1-9}$ алкил), -NHC(O)O($C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)O($C_{2-6}$ алкенил), -NHC(O)O($C_{2-6}$ алкинил), -NHC(O)O($C_{3-15}$ циклоалкил), -NHC(O)O(гетероциклил),-NHC(O)O($C_{6-10}$ арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH($C_{1-9}$ алкил), -NHC(O)NH($C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)NH($C_{2-6}$ алкенил), -NHC(O)NH($C_{2-6}$ алкинил), -NHC(O)NH($C_{3-15}$ циклоалкил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -NHC(O)NH($C_{6-10}$ арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHS(O)($C_{1-9}$ алкил), -N($C_{1-9}$ алкил)(S(O)($C_{1-9}$ алкил), -S($C_{1-9}$ алкил), -S($C_{1-8}$ галогеналкил), -S($C_{2-6}$ алкенил), -S($C_{2-6}$ алкинил), -S($C_{3-15}$ циклоалкил), -S(гетероциклил), -S($C_{6-10}$ арил), -S(гетероарил), -S(O)N($C_{1-9}$ алкил)$_2$, -S(O)($C_{1-9}$ алкил), -S(O)($C_{1-8}$ галогеналкил), -S(O)($C_{2-6}$ алкенил), -S(O)($C_{2-6}$ алкинил), -S(O)($C_{3-15}$ циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)($C_{6-10}$ арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)$_2$($C_{1-9}$ алкил), -S(O)$_2$($C_{1-8}$ галогеналкил), -S(O)$_2$($C_{2-6}$ алкенил), -S(O)$_2$($C_{2-6}$ алкинил), -S(O)$_2$($C_{3-15}$ циклоалкил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$($C_{6-10}$ арил),

-$S(O)_2$(гетероарил), -S(O)(NH)($C_{1-9}$ алкил), -$S(O)_2NH(C_{1-9}$ алкил) или -$S(O)_2N(C_{1-9}$ алкил)$_2$;

причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1–3 $C_{1–9}$ алкилом, $C_{1–8}$ галогеналкилом, галогеном, –OH, $–NH_2$, $CO_2H$,–O($C_{1–9}$ алкилом), –O($C_{1–8}$ галогеналкилом), –O($C_{3–15}$ циклоалкилом), –O(гетероциклилом), –O(арилом), –O(гетероарилом), –NH($C_{1–9}$ алкилом), –NH($C_{1–8}$ галогеналкилом), –NH($C_{3–15}$ циклоалкилом), –NH(гетероциклилом), –NH(арилом), –NH(гетероарилом), –N($C_{1–9}$ алкилом)$_2$, –N($C_{3–15}$ циклоалкилом)$_2$, –NHC(O)($C_{1–8}$ галогеналкилом), –NHC(O)($C_{3–15}$ циклоалкилом), –NHC(O)(гетероциклилом), –NHC(O)(арилом), –NHC(O)(гетероарилом), –NHC(O)O($C_{1–9}$ алкилом), –NHC(O)O($C_{1–8}$ галогеналкилом), –NHC(O)O($C_{2–6}$ алкинилом), –NHC(O)O($C_{3–15}$ циклоалкилом), –NHC(O)O(гетероциклилом), –NHC(O)O(арилом), –NHC(O)O(гетероарилом), –NHC(O)NH($C_{1–9}$ алкилом), $S(O)_2$($C_{1–9}$ алкилом), –$S(O)_2$($C_{1–8}$ галогеналкилом), –$S(O)_2$($C_{3–15}$ циклоалкилом), –$S(O)_2$(гетероциклилом), –$S(O)_2$(арилом), –$S(O)_2$(гетероарилом), –S(O)(NH)($C_{1–9}$ алкилом), –$S(O)_2NH(C_{1–9}$ алкилом) или –$S(O)_2N(C_{1–9}$ алкилом)$_2$,

причем каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним–четырьмя галогенами;

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

каждый из $R^{6b}$ и $R^{6c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{2-6}$ алкоксиалкил, галоген, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, -$C_{1-6}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, -CN, --$OR^{6c1}$ или -$N(R^{6c2})(R^{6c3})$;

причем алкил, , циклоалкил или гетероциклил каждый необязательно замещены одним–четырьмя $R^{6b1}$; или

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

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

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

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

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

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

каждый из $R^{9c}$, $R^{9d}$, $R^{10a}$, $R^{10b}$ и $R^{10c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил,

причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

$R^a$ и $R^b$ независимо представляют собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

$R^a$ и $R^b$ необязательно объединяются с атомом, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила, который необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

каждый $R^{2a}$, $R^{2b}$, $R^{12a}$, $R^{12b}$ и $R^{12c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил

причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

каждый из $R^{3e}$ независимо представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{1-4}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, $-C_{1-4}$ алкил-$C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$, $-C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-O-$C_{1-4}$алкил, $-C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, $-C_{1-4}$ алкил-$C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-4}$ алкил-гетероциклил, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил, гетероарил, $-P(O)(OR^{9c})_2$, -CH2P(O)$(OR^{9c})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$, $-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, $-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, $-CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, $-P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, -

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

причем каждый алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним–четырьмя $R^6$; причем каждый гетероарил имеет от 5 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S;

причем каждый гетероциклил имеет 3–12 членов кольца и имеет 1–4 гетероатома, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и

при этом каждый гетероарил имеет 5–12 членов кольца и 1–4 гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S.

В другом варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеют структуру соединения, представленного в таблице 2.

Также в данном документе раскрыты продукты метаболизма in vivo соединений, описанных в данном документе, в той мере, в какой такие продукты являются новыми и неочевидными по сравнению с предшествующим уровнем техники. Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т. п. вводимого соединения, прежде всего вследствие ферментативных процессов. Соответственно, включены новые и неочевидные соединения, полученные способом, включающим контакт соединения с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения продукта его метаболизма. Такие продукты обычно идентифицируют путем получения соединения, меченного радиоактивным изотопом (например, 14C или 3H), и введения его парентерально в обнаруживаемой дозе (например, более чем около 0, 5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, предоставляя достаточное время для метаболизма (обычно от 30 секунд до 30 часов) и выделяя продукты его превращения из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты могут быть легко выделены, поскольку они являются меченными (другие выделяют с помощью антител,

способных связывать эпитопы, сохранившиеся в метаболите). Структуры метаболитов определяют традиционным образом, например, с помощью анализа МС или ЯМР. Как правило, анализ метаболитов можно осуществлять таким же образом, как традиционные исследования метаболизма лекарственного средства, хорошо известные специалистам в данной области. Продукты конверсии, если только они не обнаруживаются in vivo, могут быть полезны в диагностических анализах терапевтического дозирования соединений, даже если они не обладают собственной активностью GLP-1R.

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

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

ФИГ. 1: График, отображающий концентрацию плазмы в зависимости от времени у яванского макака.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

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

алкил» или «$C_1$-$C_6$ алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

«Алкил» представляет собой одновалентный или двухвалентный линейный или разветвленный углеводородный радикал. Например, алкильная группа может иметь от 1 до 10 атомов углерода (т. е. $C_{1–10}$ алкил), или от 1 до 8 атомов углерода (т. е. $C_{1–8}$ алкил), или от 1 до 6 атомов углерода (т. е. $C_{1–6}$ алкил), или от 1 до 4 атомов углерода (т. е. $C_{1–4}$ алкил). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me, -$CH_3$), этил (Et, -$CH_2CH_3$), 1-пропил (*n*-Pr, *n*-пропил, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-пропил (*i*-Pr, *i*-пропил, -$CH(CH_3)_2$), 1-бутил (*n*-Bu, *n*-бутил, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропил (*i*-Bu, *i*-бутил, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (*s*-Bu, *s*-бутил, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил (*t*-Bu, *t*-бутил, -$C(CH_3)_3$), 1-пентил (*n*-пентил, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-метил-1-бутил (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$ и октил (-$(CH_2)_7CH_3$). Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкокси» относится к группе –О-алкила, где алкил соответствует приведенному выше определению. Например, $C_{1-4}$ алкокси означает –О-алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода. Алкоксигруппы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкоксиалкил» представляет собой алкоксигруппу, присоединенную к алкилу, как определено выше, так что алкил является двухвалентным. Например, $C_{2-6}$ алкоксиалкил включает –$CH_2$-OMe, –$CH_2$-O-iPr, –$CH_2$-$CH_2$-OMe, –$CH_2$-$CH_2$-O-$CH_2$-$CH_3$ и –$CH_2$-$CH_2$-O-tBu. Алкоксиалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Гидроксиалкил» представляет собой гидроксигруппу, присоединенную к алкилу, как определено выше, так что алкил является двухвалентным. Например, $C_{1–6}$ гидроксиалкил включает –$CH_2$-OH и –$CH_2$-$CH_2$-OH. Гидроксиалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкенил» представляет собой одновалентный или двухвалентный линейный или разветвленный углеводородный радикал с по меньшей мере одной углеродной связью. Например, алкенильная группа может иметь от 2 до 8 атомов углерода (т. е. $C_{2-8}$ алкенил) или от 2 до 6 атомов углерода (т. е. $C_{2-6}$ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. $C_{2-4}$ алкенил). Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил (- $CH=CH_2$), аллил (-$CH_2CH=CH_2$) и –$CH_2$-CH=CH-$CH_3$. Алкенильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкинил» представляет собой одновалентный или двухвалентный линейный или разветвленный углеводородный радикал с по меньшей мере одной тройной углеродной связью. Например, алкинильная группа может иметь от 2 до 8 атомов углерода (т. е. $C_{2–8}$ алкинил), или от 2 до 6 атомов углерода (т. е. $C_{2–6}$ алкинил), или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. $C_{2–4}$ алкинил). Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил (-C≡CH), пропаргил (-$CH_2$C≡CH) и –$CH_2$-C≡C-$CH_3$. Алкинильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

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

«Галогеналкил» представляет собой алкил, определенный в данном документе, причем один или более атомов водорода алкила независимо замещены галогеном, который может быть одинаковым или разным, так что алкил является двухвалентным. Алкильная группа и галоген могут быть любыми из описанных выше. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил определяет количество атомов углерода в алкильной части, например, $C_{1-4}$ галогеналкил включает $CF_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CH_2CF_3$, $CH_2CH_2CF_3$, $CCl_2CH_2CH_2CH_3$ и $C(CH_3)_2(CF_2H)$. Галогеналкильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Галогеналкокси» представляет собой алкокси по определению в данном документе, причем один или более атомов водорода алкила в алкиокси независимо замещены галогеном, который может быть одинаковым или разным, так что алкил является двухвалентным. Алкоксигруппа и галоген могут быть любыми из описанных выше. В некоторых вариантах осуществления галогеналкокси определяет количество атомов углерода в алкильной части, например, $C_{1-4}$ галогеналкокси включает $OCF_3$, $OCH_2F$, $OCH_2CF_3$, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCCl_2CH_2CH_2CH_3$ и $OC(CH_3)_2(CF_2H)$. Галогеналкоксигруппы могут быть незамещенными или замещенными.

«Циклоалкил» представляет собой одновалентное или двухвалентное одиночное полностью углеродное кольцо или систему множественных конденсированных

полностью углеродных колец, где кольцо в каждом случае представляет собой неароматическое насыщенное или ненасыщенное кольцо. Например, в некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 12 атомов углерода, от 3 до 10 атомов углерода, от 3 до 8 атомов углерода, от 3 до 6 атомов углерода, от 3 до 5 атомов углерода или от 3 до 4 атомов углерода. Типичные циклоалкильные группы с одним кольцом включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил и циклооктил. Циклоалкил также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2 кольца), имеющие от около 7 до 12 атомов углерода. Кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены друг с другом конденсированными, спиро- или мостиковыми связями, если это разрешено требованиями валентности. Примеры множества циклоалкильных групп включают октагидропентален, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[2.2.2]окт-2-ен и спиро[2.5]октан. Циклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

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

Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к одновалентному или двухвалентному единственному полностью углеродному ароматическому кольцу или к системе множественных конденсированных полностью углеродных колец, в которой кольцо является ароматическим. Например, в некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода, от 6 до 12 атомов углерода или от 6 до 10 атомов углерода. Арил включает фенилрадикал. Арил также включает множество конденсированных кольцевых систем (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), имеющие от около 9 до 20 атомов углерода, в которых множество колец являются ароматическими. Кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены друг с другом конденсированными, спиро- или мостиковыми связями, если это разрешено требованиями валентности. Следует также понимать, что при ссылке на арил с определенным диапазоном атомов (например, 6–10-членный арил), диапазон атомов относится ко всем

атомам кольца арила. Например, 6-членный арил может включать фенил и 10-членный арил, включая нафтил. Не имеющие ограничительного характера примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, антраценил и т. п. Арильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкиларил» относится к алкилу, как определено здесь, где один или несколько атомов водорода алкила независимо заменены арильной группой, которая может быть одинаковой или другой. Алкильная группа и арильная группа могут быть любыми из описанных выше, так что алкил является двухвалентным. В некоторых вариантах осуществления алкиларильная группа содержит от 7 до 24 атомов углерода, от 7 до 16 атомов углерода, от 7 до 13 атомов углерода или от 7 до 11 атомов углерода. Алкиларильная группа, определенная количеством атомов углерода, относится к общему количеству атомов углерода, присутствующих в конститутивных алкильных и арильных группах. Например, $C_7$ алкиларил относится к бензилу, а $C_{11}$ алкиларил включает 1-метилнафтил и н-пентилфенил. В некоторых вариантах осуществления количество атомов углерода в алкильной и арильной части может быть обозначено отдельно, например, $C_{1-6}$ алкил-$C_{6-10}$ арил. Не имеющие ограничительного характера примеры алкиларильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2,2-диметилфенил, н-пентилфенил, 1-метилнафтил, 2-этилнафтил и т. п. Алкиларильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Гетероциклил», или «гетероцикл», или «гетероциклоалкил», используемые в настоящем документе, относятся к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или к неароматической системе из нескольких колец, которая имеет по меньшей мере один гетероатом в кольце (т. е. по меньшей мере один кольцевой (т. е. кольцеобразный) гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы). Если не указано иное, гетероциклильная группа имеет от 3 до примерно 20 кольцевых атомов, например, от 3 до 12 кольцевых атомов, например, от 4 до 12 кольцевых атомов, от 4 до 10 кольцевых атомов, или от 3 до 8 кольцевых атомов, или от 3 до 6 кольцевых атомов, или от 3 до 5 кольцевых атомов, или от 4 до 6 кольцевых атомов, или от 4 до 5 кольцевых атомов. Таким образом, термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца), имеющие от примерно 1 до 6 кольцевых атомов углерода и от примерно 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Кольца системы множественных конденсированных колец (например, бициклического гетероциклила) могут быть соединены друг с другом плавленными, спиро-

и мостиковыми связями, если это разрешено требованиями валентности. Гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, азетидин, азиридин, имидазолидин, морфолин, оксиран (эпоксид), оксетан, тиетан, пиперазин, пиперидин, пиразолидин, пиперидин, пирролидин, пирролидинон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидропиридин, тетрагидропиридин, хинуклидин, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил, 2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азабицикло[2. 1. 1]гексанил, 2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, 4-азаспиро[2.4]гептанил, 5-азаспиро[2.4]гептанил и т. п. Гетероциклильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкилгетероциклил» относится к алкилу, как определено здесь, где один или несколько атомов водорода алкила независимо замещены гетероциклильной группой, которая может быть одинаковой или другой. Алкильная группа и гетероциклильная группа могут быть любыми из описанных выше, так что алкил является двухвалентным. В некоторых вариантах осуществления количество атомов в алкильной и гетероциклильной части может быть указано отдельно, например, $C_{1-6}$ алкил-3–12-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S. Алкилгетероциклильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Гетероарил» относится к одному ароматическому кольцу, имеющему в кольце по меньшей мере один атом, отличный от углерода, где атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; «гетероарил» также включает системы с множественными конденсированными кольцами, которые имеют по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо; такие системы с множественными конденсированными кольцами дополнительно описаны ниже. Таким образом, «гетероарил» включает одинарные ароматические кольца, содержащие примерно от 1 до 6 атомов углерода и примерно от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Атомы серы и азота могут также присутствовать в окисленной форме при условии, что кольцо является ароматическим. Примеры гетероарильных кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, оксазолил или фурил. «Гетероарил» также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где гетероарильная группа, как определено выше, конденсируется с одним или несколькими кольцами, выбранными из гетероарилов (с образованием, например, 1,8-нафтиридинила) и арилов (с образованием, например,

бензимидазолила или индазолила) с образованием системы множественных конденсированных колец. Таким образом, гетероарил (одно ароматическое кольцо или система множественных конденсированных колец) может иметь примерно 1–20 атомов углерода и примерно 1–6 гетероатомов в гетероарильном кольце. Например, тетразолил имеет 1 атом углерода и 4 гетероатома азота в кольце. Кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены друг с другом конденсированными, спиро- или мостиковыми связями, если это разрешено требованиями валентности. Следует понимать, что отдельные кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Следует понимать, что точка присоединения гетероарила или гетероарильной системы с множественными конденсированными кольцами может находиться на любом подходящем атоме гетероарила или гетероарильной множественной конденсированной кольцевой системы, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Также следует понимать, что когда делается ссылка на гетероарил с определенным диапазоном атомов (например, 5–10-членный гетероарил), диапазон атомов относится ко всем атомам кольца гетероарила и включает атомы углерода и гетероатомы. Также следует понимать, что кольца системы множественных конденсированных колец могут включать арильное кольцо, слитое с гетероциклическим кольцом с насыщенными или частично ненасыщенными связями (например, 3-, 4-, 5-, 6-или 7-членными кольцами), имеющее примерно от 1 до 6 кольцеобразных атомов углерода и примерно от 1 до 3 кольцеобразных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Например, 5-членный гетероарил включает тиазолил и 10-членный гетероарил, содержащий хинолинил. Примеры гетероарилов включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, хиназолил, бензофуранил, бензимидазолил, тианафтенил, пирроло[2,3-b]пиридинил, хиназолинил-4(3H)-он, триазолил и тетразолил. Гетероарильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

«Алкилгетероарил» относится к алкилу, как определено здесь, где один или несколько атомов водорода алкила независимо заменены гетероарильной группой, которая может быть одинаковой или разной, так что алкил является двухвалентным. Алкильная группа и гетероарильная группа могут быть любыми из описанных выше. В некоторых вариантах осуществления количество атомов в алкильной и гетероарильной

части указано отдельно, например, $C_{1-6}$ алкил-5–10-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S. Алкилгетероарильные группы могут быть незамещенными или замещенными.

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

Термин «замещенный» в настоящем документе означает, что один или несколько атомов водорода в группе независимо заменены одним или несколькими заместителями (например, 1, 2, 3 или 4 или более), как указано.

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

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

Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» в настоящем документе относится к количеству, эффективному для получения желаемого биологического или медицинского ответа, включая количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания достаточно для влияния на такое лечение болезни. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т. д. субъекта, подлежащего лечению. Эффективное количество может включать некоторый диапазон количеств. Как известно в данной области техники, эффективное количество может быть представлено в одной или более дозах, т. е. для достижения необходимого результата лечения может потребоваться однократная доза или многократные дозы. Эффективное количество можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических средств, а одно средство можно считать вводимым в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими средствами достигается или может быть достигнут необходимый или благоприятный результат. Подходящие дозы любых совместно вводимых соединений

могут быть необязательно снижены из-за комбинированного действия (например, аддитивных или синергических эффектов) соединений.

В контексте данного документа термин «совместное введение» относится к введению стандартных доз соединений, описанных в данном документе, до или после введения стандартных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов, например, введению соединения, описанного в данном документе, в течение секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению, а затем в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других альтернативных вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, после чего в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу соединения по настоящему изобретению. Совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения, описанного в настоящем документе, и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, так что терапевтически эффективные количества каждого средства присутствуют в организме субъекта.

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

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены и/или составлены в виде фармацевтически приемлемых солей или, когда это уместно, в виде свободного основания. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой

нетоксичные соли формы свободного основания соединения, которые обладают необходимой фармакологической активностью свободного основания. Эти соли можно получать из неорганических или органических кислот или оснований. Например, соединение, которое содержит основной азот, можно получать в виде фармацевтически приемлемой соли путем приведения в контакт соединения с неорганической или органической кислотой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксиленсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ-гидроксибутираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечни других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Примеры «фармацевтически приемлемых солей» соединений, описанных в настоящем документе, также включают соли, полученные из соответствующего основания, например, щелочного металла (например, натрия, калия), щелочноземельного металла (например, магния), аммония и $N(C_{1}{\equiv}C_{4}$ алкила$)_{4+}$. Также включены соли присоединения оснований, такие как соли натрия или калия.

Также предложены соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или смеси, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть заменены атомом дейтерия или D, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть полезны для продления времени полужизни соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, изомеров или смесей при введении млекопитающему. Смотрите, например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники,

например, используя исходные материалы, в которых один или более атомов водорода были замещены дейтерием.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, также включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, например, $^{2}H$, $^{3}H$, $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{13}N$, $^{15}N$, $^{15}O$, $^{17}O$, $^{18}O$, $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{18}F$, $^{36}Cl$, $^{123}I$ и $^{125}I$, соответственно. Замещение позитронно-активными изотопами, такими как $^{11}C$, $^{18}F$, $^{15}O$ и $^{13}N$, можно использовать в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецепторов субстрата. Изотопно-меченые соединения формулы (I), как правило, можно получать обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в примерах, которые изложены ниже, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо ранее используемого немеченого реагента.

Соединения по вариантам осуществления, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии, как (*R*)-, или (*S*)-, или как (D)-, или (L)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)-и (*S*)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или отделены с использованием традиционных методик, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разрешения рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Аналогично, также предполагается включение всех таутомерных форм. Если соединения представлены в хиральной форме, следует понимать, что вариант осуществления включает, но не ограничивается этим, специфическую диастереомерно или энантиомерно обогащенную форму. Если хиральность не указана, но присутствует, следует понимать, что вариант осуществления относится к специфическому диастереомерно или энантиомерно обогащенному формату;

или рацемической или скалемической смеси такого(-их) соединения(-ий). В контексте данного документа «скалемическая смесь» представляет собой смесь стереоизомеров в соотношении, отличном от 1 : 1.

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

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

В контексте данного документа термин «сольват» относится к результату взаимодействия растворителя и соединения. Также предложены сольваты солей соединений, описанных в данном документе. Также предложены гидраты соединений, описанных в данном документе.

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

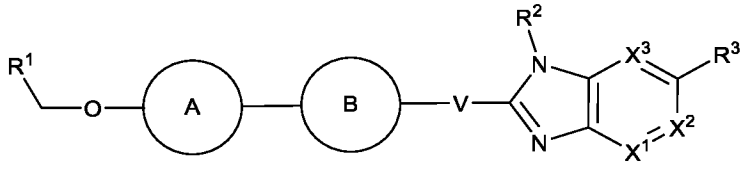
Термин «профилактика» или «предотвращение» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть введены субъекту (включая человека), который подвержен риску этого заболевания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

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

В контексте данного документа термин «лечение», или «лечить», или «лечащий» относится к подходу, направленному на получение благоприятных или необходимых результатов. В целях настоящего изобретения полезные или необходимые результаты включают, помимо прочего, облегчение симптома и/или уменьшение выраженности симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. В одном варианте осуществления термины «лечение» включают один или более из следующих компонентов: a) ингибирование заболевания или состояния (например, ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); b) замедление или прекращение развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизацию заболевания или состояния, задержку ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния); и c) облегчение заболевания или состояния, например, обеспечение регрессии клинических симптомов, облегчение болезненного состояния, задержку прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или продление выживаемости. В контексте данного документа термин «подверженное риску лицо» относится к человеку, который подвержен риску развития патологического состояния, подлежащего лечению. Как правило, «подверженное риску» лицо может иметь или не иметь выявляемое заболевание или состояние и может иметь или не иметь проявлений выявляемого заболевания до применения способов лечения, описанных в настоящем документе. «Подверженный риску» означает, что у человека есть один или более так называемых факторов риска, которые представляют собой измеряемые параметры, которые коррелируют с развитием заболевания или патологического состояния и известны в данной области техники. Лицо, имеющее один или более из этих факторов риска, имеет более высокую вероятность развития заболевания или состояния, чем человек без этих факторов риска.

## II. СОЕДИНЕНИЯ

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




I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой

i) 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$;

ii) 5-членный гетероарил, конденсированный с гетероарилом или арилом с образованием гетероарильной кольцевой системы, где гетероарильная кольцевая система необязательно замещена одним-четырьмя $R^4$;

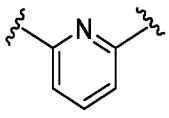
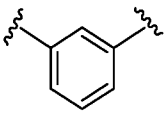
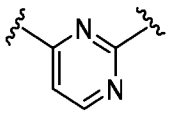
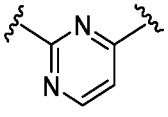
iii) 5-членный гетероарил, замещенный двумя $R^4$ группами, прикрепленными к соседним атомам кольца, и необязательно замещенный одним или двумя дополнительными $R^4$, причем две $R^4$группы, присоединенные к соседним атомам кольца, объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5–10}$циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$;

iv) 6-членный гетероарил или фенил, замещенный $C_2$-алкинилом, причем 6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним-тремя $R^4$, причем $C_2$-алкинил замещен–$C(CH_3)_2SO_2CH_3$, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, где арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^5$;

v) 6-членный гетероарил или фенил, замещенный –$C(O)NR^aR^b$, причем гетероарил или фенил необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$; или

vi) 6-членный гетероарил или фенил, причем 6-членный гетероарил или фенил замещен гетероарилом, $C_{3-10}$ циклоалкилом или гетероциклом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$, где каждый гетероарил, $C_{3-10}$ циклоалкил или гетероцикл замещен $C_{3-10}$ циклоалкилом, гетероциклилом, $C_{1-6}$ алкил-$C_{3-10}$ циклоалкилом, $C_{1-6}$ алкилгетероциклилом или $C_{1-6}$ алкилгетероарилом, где $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{1-6}$ алкил-$C_{3-10}$ циклоалкил, $C_{1-6}$ алкилгетероциклил или $C_{1-6}$ алкилгетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$;

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

кольцо A представляет собой  ,  ,  или  , каждый необязательно замещен одной-тремя группами $Z^{1a}$,

каждая независимо представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{1–6}$ галогеналкил, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ галогеналкокси, галоген, -OH или -CN;

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

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

$R^2$ представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{3-10}$ циклоалкил или гетероциклил,

где каждый алкил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $Z^1$, причем каждый $Z^1$ независимо представляет собой $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ гидроксиалкил, $C_{2-6}$ алкоксиалкил, галоген, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{1-6}$ галогеналкокси, -OH, -CN, $C_{1-6}$ алкил-CN, -O-$C_{3-6}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{3-10}$ циклоалкил или гетероарил, необязательно замещенный 1–4 группами, каждая независимо представляет собой $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ алкокси, галоген, -CN, $C_{1-6}$ галогеналкил или $C_{1-6}$ галогеналкокси;

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

$R^{3a}$ представляет собой H, $C_{1-4}$ алкил-N($R^{9a}$)($R^{9b}$), -$C_{1-4}$ алкил-N($R^{9a}$)C(O)-O-$C_{1-4}$ алкил-OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, $C_{1-4}$ алкил-C(O)N($R^{9a}$)($R^{9b}$), -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-O-$C_{1-4}$алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил-N($R^{9a}$)($R^{9b}$), -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил-OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -$CH_2$CH(N($R^{9a}$)$_2$)C(O)O$R^{9b}$, -P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -$CH_2$P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -$CH_2$OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -O$CH_2$P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, C(O)O$CH_2$P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -OP(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -O$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), C(O)O$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -OP(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -O$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -C(O)O$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)(O$R^{9d}$), -OP(O)(N($R^{9c}$)$_2$)(O$R^{9d}$), -$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)(O$R^{9d}$), -O$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)(O$R^{9d}$), -C(O)O$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)(O$R^{9d}$), -P(O)($R^{9c}$)(N($R^{9d}$)$_2$), -OP(O)($R^{9c}$)(N($R^{9d}$)$_2$), -$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(N($R^{9d}$)$_2$), -O$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(N($R^{9d}$)$_2$), -C(O)O$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(N($R^{9d}$)$_2$) или $C_{1-6}$ алкилгетероциклил,

причем каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним–четырьмя галогенами;

каждый $R^4$ независимо представляет собой $C_{1-9}$ алкил, $C_{1-8}$ галогеналкил, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ галогеналкокси, $C_{2-6}$ алкоксиалкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, галоген, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил, гетероарил, оксо, -$NO_2$, -$N_3$, -CN, -O$R^{10a}$, -C(O)$R^{10a}$, -C(O)O-$R^{10a}$, -C(O)-N($R^{10a}$)($R^{10b}$), -N($R^{10a}$)($R^{10b}$), -N($R^{10a}$)$_2$($R^{10b}$)$^+$, -N($R^{10a}$)C(O)- $R^{10b}$, -N($R^{10a}$)C(O)O$R^{10b}$, -N($R^{10a}$)C(O)N($R^{10b}$)($R^{10c}$), -N($R^{10a}$)S(O)$_2$($R^{10b}$), -N $R^{10a}$S(O)$_2$N($R^{10b}$)($R^{10c}$), -

$NR^{10a}S(O)_2O(R^{10b})$, $-OC(O)R^{10a}$, $-OC(O)O\ R^{10a}$, $-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})$, $-S-R^{10a}$, $-S(O)\ R^{10a}$, $-S(O)(NH)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})(R^{10b})$, $-S(O)(NR^{10a})\ R^{10b}$ или $-Si(R^{10a})_3$;

причем каждый алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^5$;

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

причем каждый алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

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

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

причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1–3 $C_{1-9}$ алкилом, $C_{1-8}$ галогеналкилом, галогеном, –OH, –$NH_2$, $CO_2H$,–O($C_{1-9}$ алкилом), –O($C_{1-8}$ галогеналкилом), –O($C_{3-15}$ циклоалкилом), –O(гетероциклилом), –O(арилом), –O(гетероарилом), –NH($C_{1-9}$ алкилом), –NH($C_{1-8}$ галогеналкилом), –NH($C_{3-15}$ циклоалкилом), –NH(гетероциклилом), –NH(арилом), –NH(гетероарилом), –N($C_{1-9}$ алкилом)$_2$, –N($C_{3-15}$ циклоалкилом)$_2$, –NHC(O)($C_{1-8}$ галогеналкилом), –NHC(O)($C_{3-15}$ циклоалкилом), –NHC(O)(гетероциклилом), –NHC(O)(арилом), –NHC(O)(гетероарилом), –NHC(O)O($C_{1-9}$ алкилом), –NHC(O)O($C_{1-8}$ галогеналкилом), –NHC(O)O($C_{2-6}$ алкинилом), –NHC(O)O($C_{3-15}$ циклоалкилом), –NHC(O)O(гетероциклилом), –NHC(O)O(арилом), –

NHC(O)O(гетероарилом), –NHC(O)NH($C_{1-9}$ алкилом), $S(O)_2$($C_{1-9}$ алкилом), –$S(O)_2$($C_{1-8}$ галогеналкилом), –$S(O)_2$($C_{3-15}$ циклоалкилом), –$S(O)_2$(гетероциклилом), –$S(O)_2$(арилом), –$S(O)_2$(гетероарилом), –S(O)(NH)($C_{1-9}$ алкилом), –$S(O)_2NH$($C_{1-9}$ алкилом) или –$S(O)_2N$($C_{1-9}$ алкилом)$_2$,

причем каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним–четырьмя галогенами;

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

каждый из $R^{6b}$ и $R^{6c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{2-6}$ алкоксиалкил, галоген, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, -$C_{1-6}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, -CN, --$OR^{6c1}$ или -$N(R^{6c2})(R^{6c3})$;

причем алкил, , циклоалкил или гетероциклил каждый необязательно замещены одним–четырьмя $R^{6b1}$; или

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

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

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

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

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

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

каждый из $R^{9c}$, $R^{9d}$, $R^{10a}$, $R^{10b}$ и $R^{10c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил,

причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

$R^a$ и $R^b$ независимо представляют собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

необязательно $R^a$ и $R^b$ объединяются с атомом, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила, который необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

каждый $R^{2a}$, $R^{2b}$, $R^{12a}$, $R^{12b}$ и $R^{12c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил

причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

каждый из $R^{3e}$ независимо представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, -$C_{1-4}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, -$C_{1-4}$ алкил-$C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$, -$C_{1-4}$ алкил-O-$C(O)$-$C_{1-4}$ алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-$C(O)$-O-$C_{1-4}$алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-$C(O)$-$C_{1-4}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, -$C_{1-4}$ алкил-$C_{3-8}$ циклоалкил, -$C_{1-4}$ алкил-гетероциклил, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил, гетероарил, -$P(O)(OR^{9c})_2$, -$CH2P(O)(OR^{9c})_2$, -$OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$, -$C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$, -$P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, -$CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, -$C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, -$P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$, -$CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$, -$C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$, -$P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$, -$CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ или -$C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$;

причем каждый алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним–четырьмя $R^6$;

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

причем каждый гетероциклил имеет 3–12 членов кольца и имеет 1–4 гетероатома, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и

при этом каждый гетероарил имеет 5–12 членов кольца и 1–4 гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (**I**) или его фармацевтически приемлемой соли $R^1$ представляет собой

i) 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$;

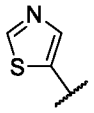
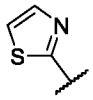
ii) 5-членный гетероарил, конденсированный с гетероарилом или арилом с образованием гетероарильной кольцевой системы, где гетероарильная кольцевая система необязательно замещена одним-четырьмя $R^4$; или

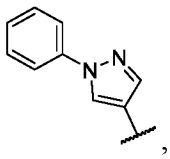
iii) 5-членный гетероарил, замещенный двумя $R^4$ группами, прикрепленными к соседним атомам кольца, и необязательно замещенный одним или двумя дополнительными $R^4$, причем две $R^4$группы, присоединенные к соседним атомам кольца, объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5–10}$циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$;

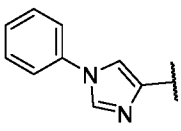
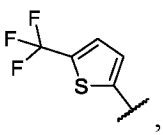
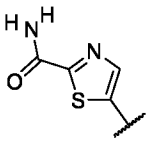
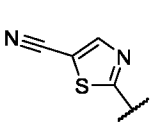
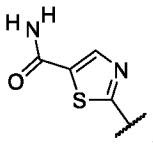
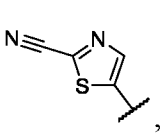
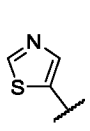
В некоторых вариантах осуществления изобретения $R^1$ представляет собой пирролил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, бензофуранил, бензимидазолил, пирроло[2,3-*b*] пиридинил, триазолил, тетразолил, тиазоло[5,4-*b*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, имидазо[1,2–*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*] пиразинил или 1λ$^2$-тиено[3,2-*d*]пиразолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$; или 5-членный гетероарил, замещенный двумя-четырьмя $R^4$, где две группы $R^4$, присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5-6}$ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$. В некоторых вариантах осуществления изобретения $R^1$ представляет собой пиразолил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензимидазолил, триазолил, тиазоло[5,4-*b*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил или 1λ$^2$-тиено[3,2-*d*]пиразолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$; или пиразолил, замещенный двумя-четырьмя $R^4$, где две группы $R^4$, присоединенные к соседним атомам пиразолила, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5-6}$ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

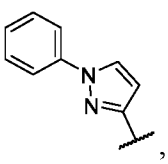
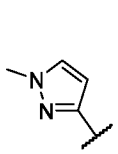
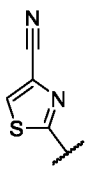
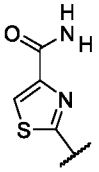
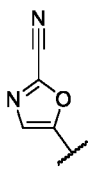
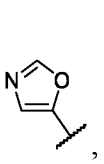
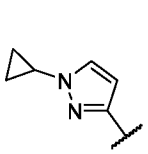
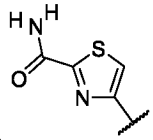
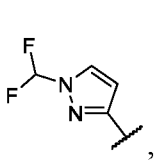
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли $R^1$ представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления изобретения $R^1$ представляет собой пирролил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил,

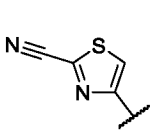
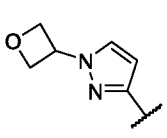
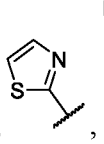
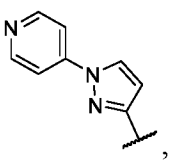
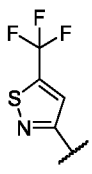
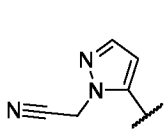
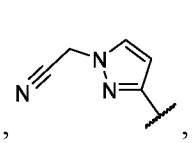
оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил или тетразолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой тиазолил, пирролил, имидазолил, оксазолил или триазолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой пирролил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой имидазолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой оксазолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой тиазолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ необязательно замещен одним или двумя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ замещен одним или двумя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ необязательно замещен одним $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ замещен одной одним $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ является незамещенным.

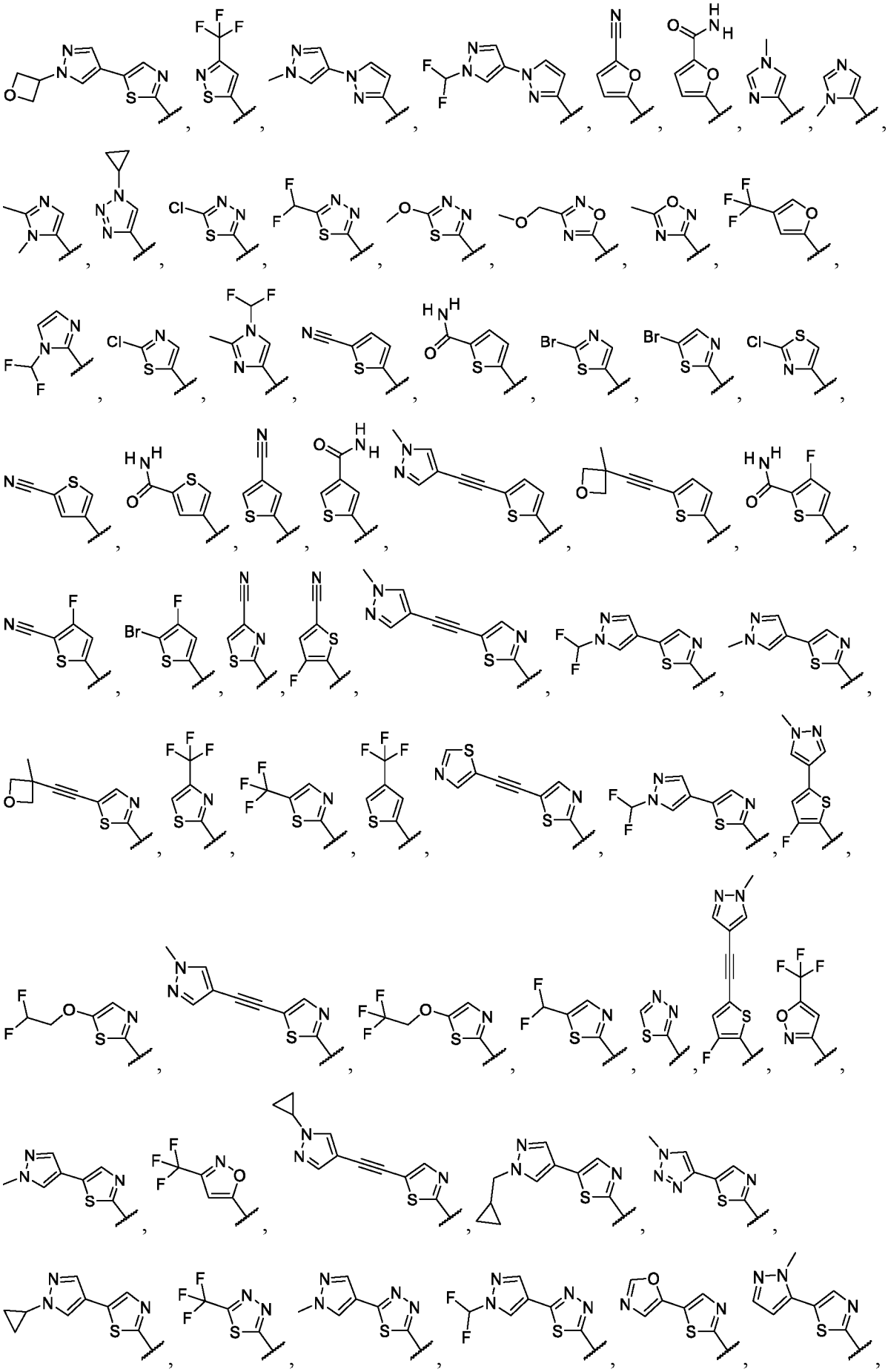
В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой  или  , каждый из которых замещен одним $R^4$.

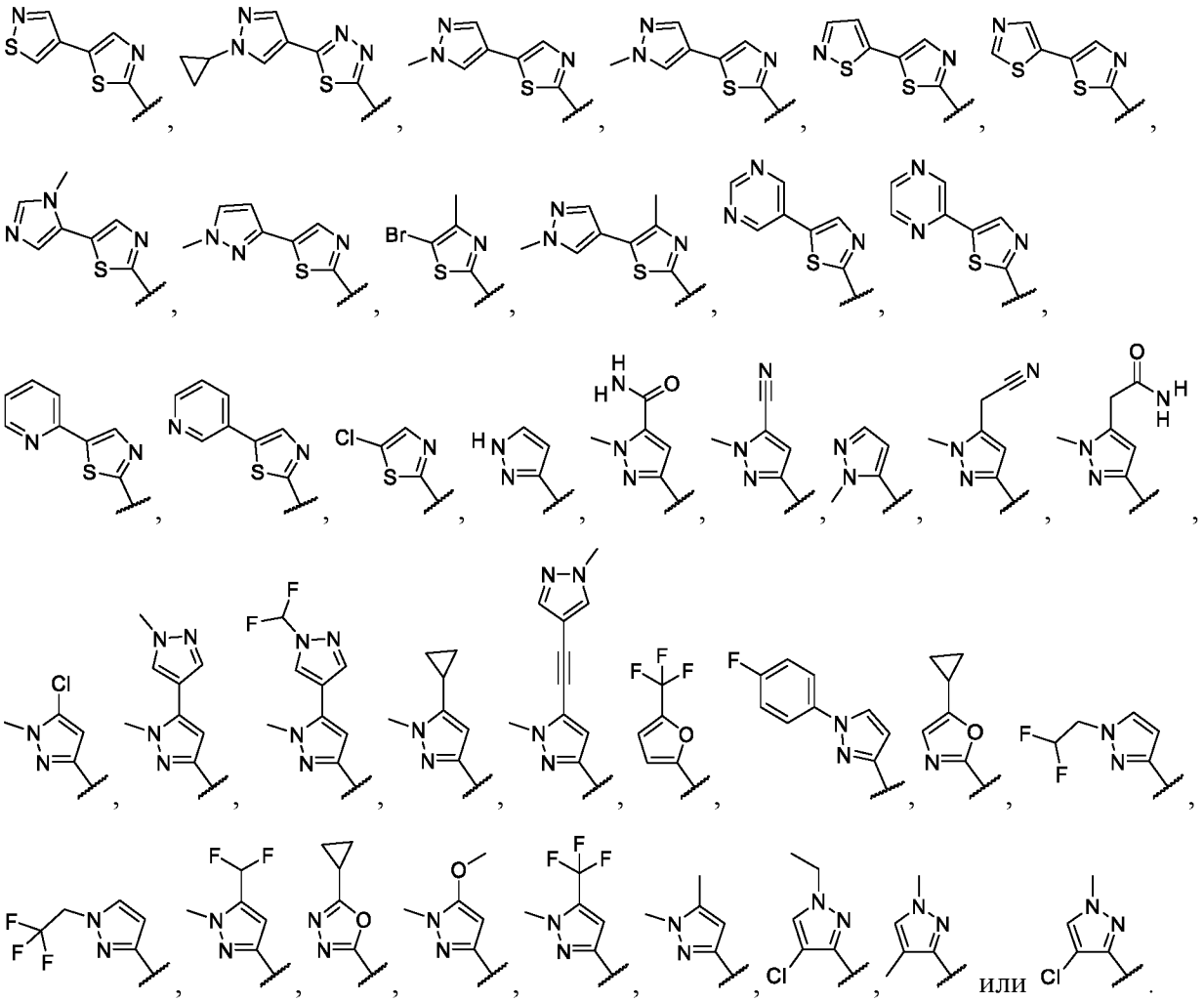
В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

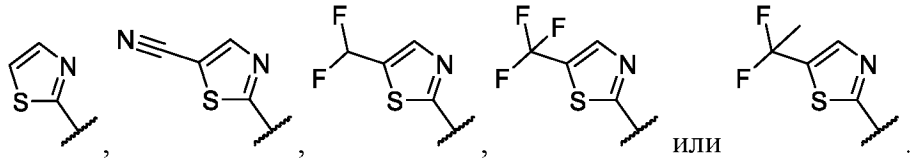
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

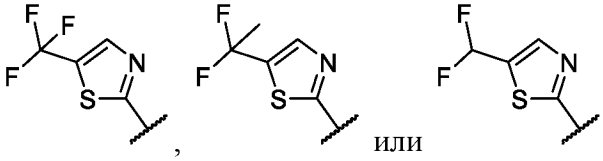




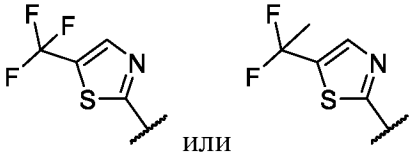
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли $R^1$ представляет собой



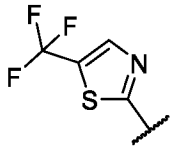
В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой



В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой

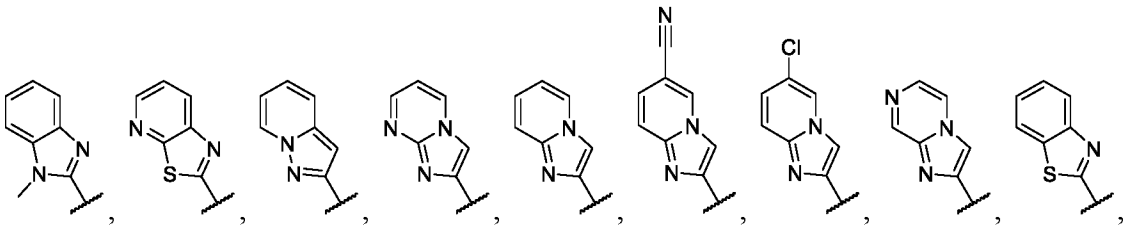


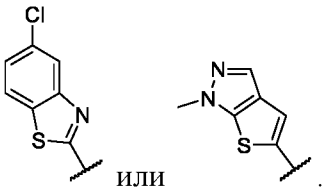
В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой



.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли $R^1$ представляет собой 5-членный гетероарил, конденсированный с гетероарилом или арилом с образованием гетероарильной кольцевой системы, причем гетероарильная кольцевая система необязательно замещена одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления изобретения $R^1$ представляет собой бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, бензофуранил, бензимидазолил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, тиазоло[5,4-*b*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил или $1\lambda^2$-тиено[3,2-*d*]пиразолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ необязательно замещен одним или двумя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ необязательно замещен одним $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ замещен одной одним $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой



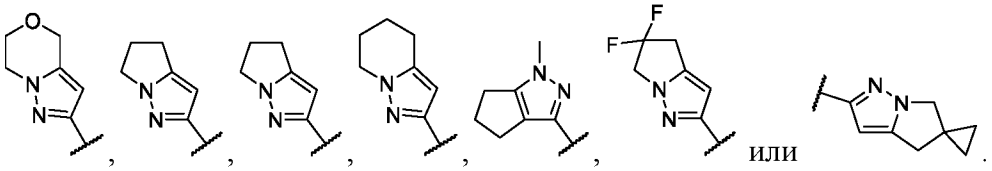


или

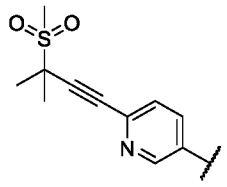
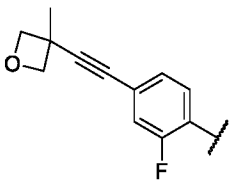
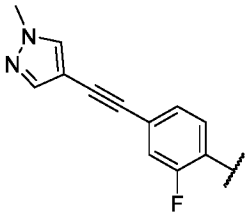
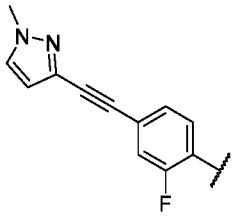
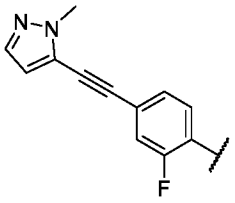
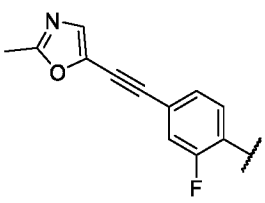
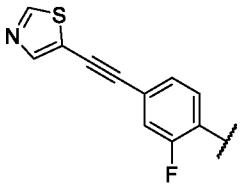
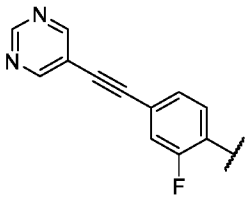
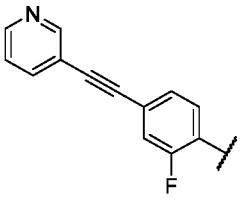
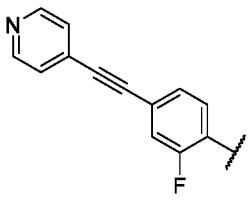
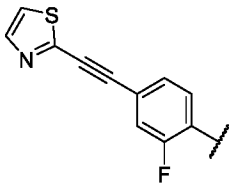
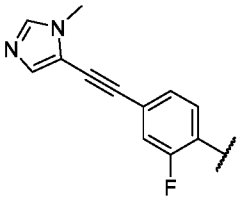
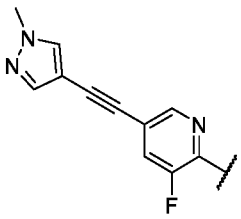
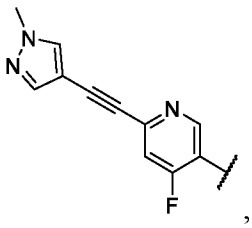
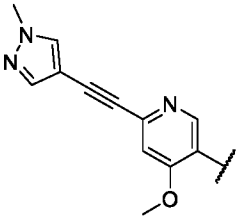
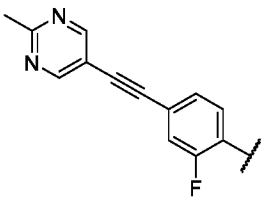
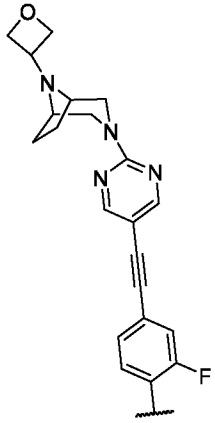
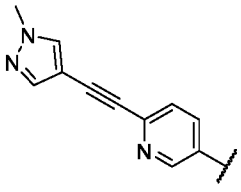
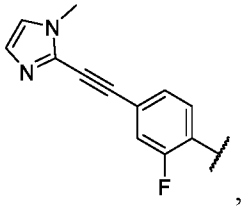
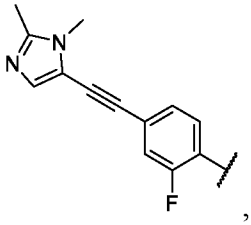
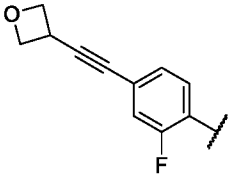
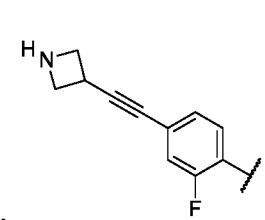
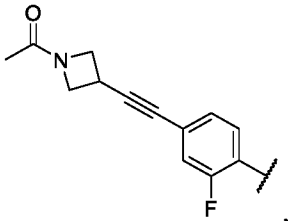
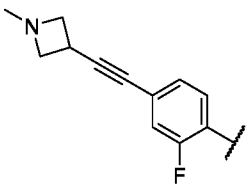
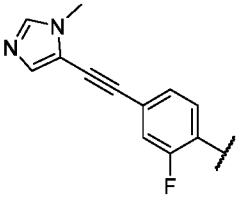
.

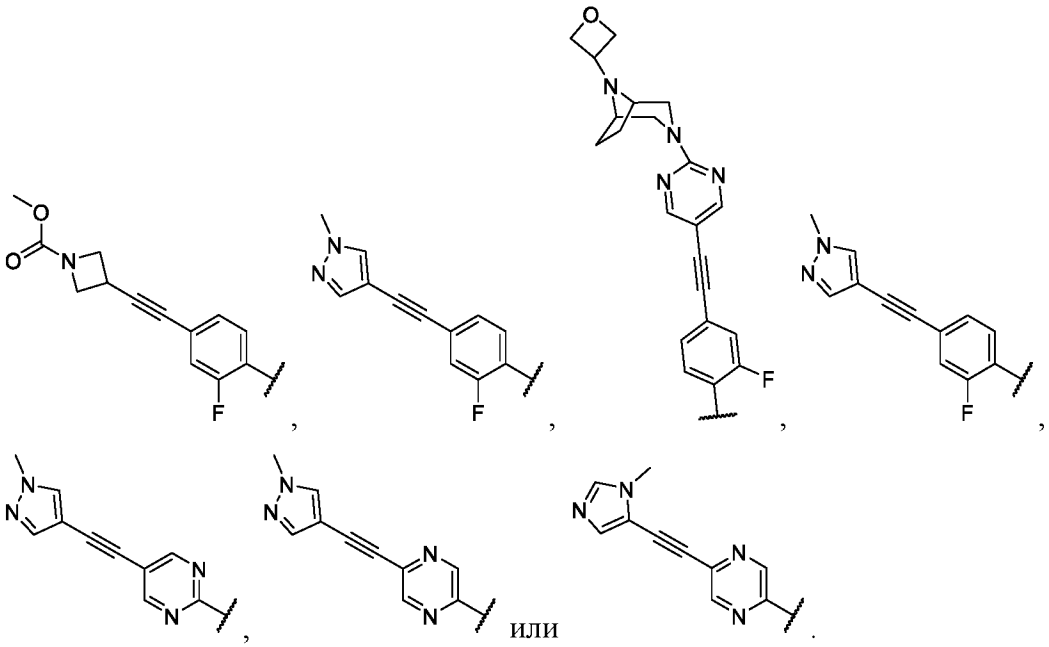
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли $R^1$ представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный двумя группами $R^4$, прикрепленными к соседним атомам кольца, и необязательно замещенный одним или двумя дополнительными $R^4$, причем две группы $R^4$, присоединенные к соседним атомам кольца, объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5-10}$циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный двумя группами $R^4$,

прикрепленными к соседним атомам кольца, и необязательно замещенный одним или двумя дополнительными $R^4$, причем две группы $R^4$, присоединенные к соседним атомам кольца, объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_5$или $C_6$ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный двумя группами $R^4$, прикрепленными к соседним атомам кольца, и необязательно замещенный одним или двумя дополнительными $R^4$, причем две группы $R^4$, присоединенные к соседним атомам кольца, объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_5$ или $C_6$ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя $R^6$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой

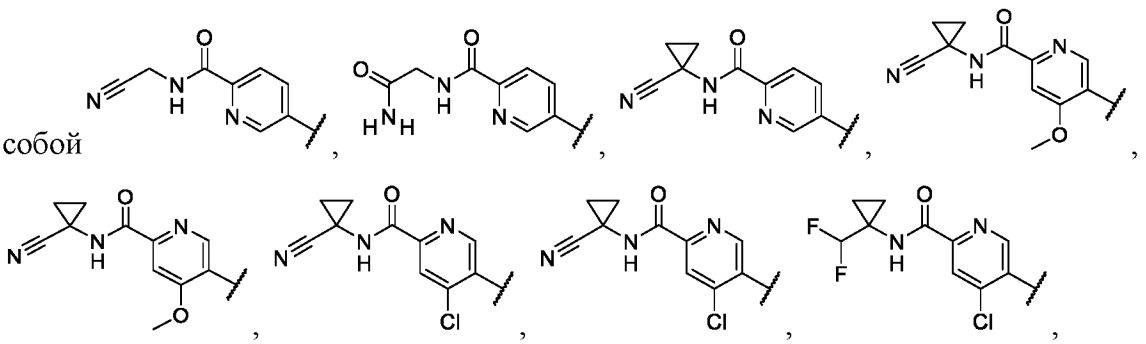


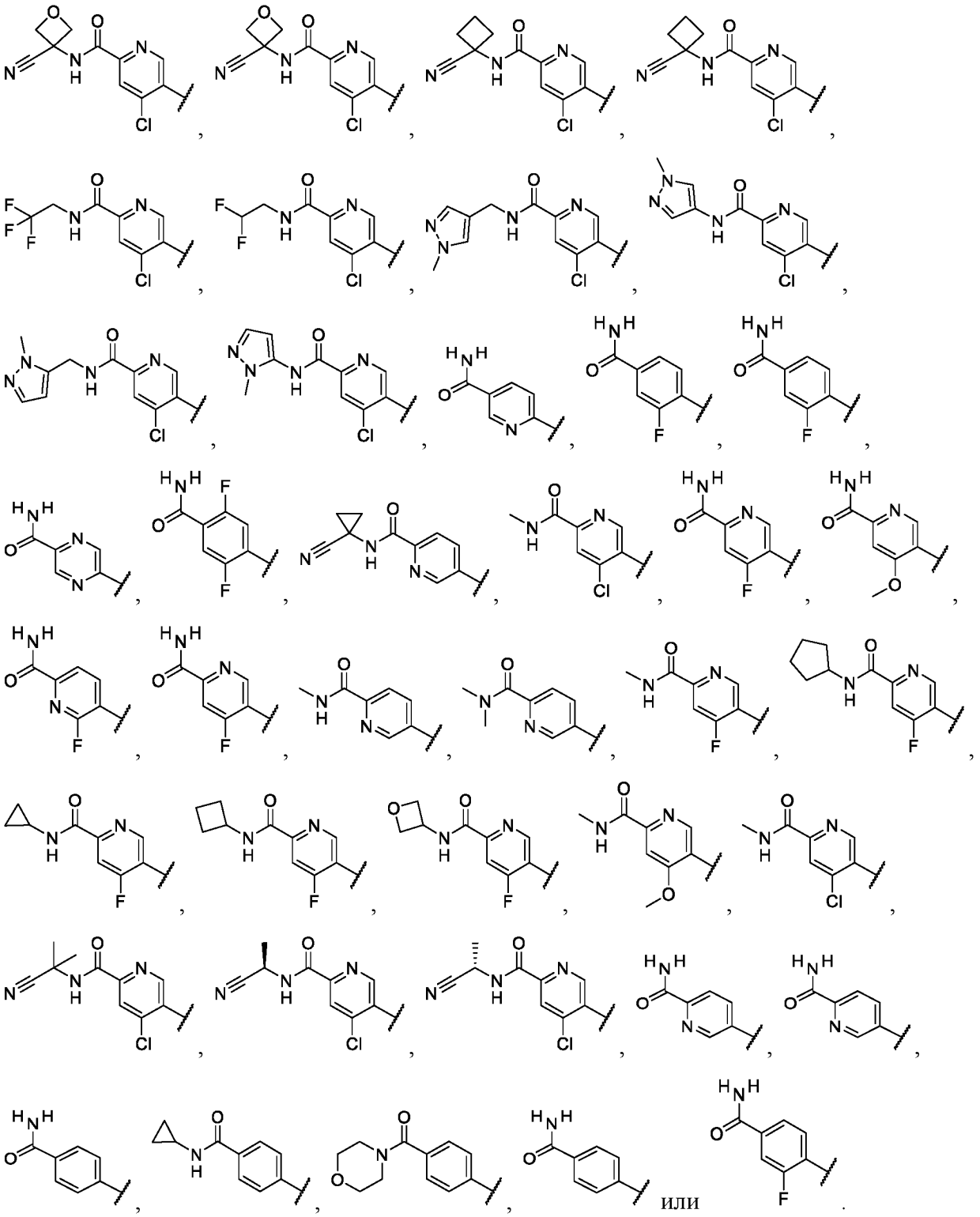

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли $R^1$ представляет собой 6-членный гетероарил или фенил, замещенный $C_2$-алкинилом, причем 6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним-тремя $R^4$, при этом $C_2$-алкинил замещен $–C(CH_3)_2SO_2CH_3$, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, где арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^5$. В некоторых вариантах осуществления изобретения $R^1$ представляет собой пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил, замещенный $C_2$-алкинилом, причем пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил необязательно замещен одним-тремя $R^4$, при этом $C_2$-алкинил замещен $–C(CH_3)_2SO_2CH_3$, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, где арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^5$. В некоторых вариантах осуществления пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил необязательно замещен одним или двумя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил необязательно замещен одним $R^4$. В некоторых вариантах осуществления пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил замещен одним $R^4$. В некоторых вариантах осуществления пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил являются незамещенными. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (**I**) или его фармацевтически приемлемой соли $R^1$ представляет собой 6-членный гетероарил или фенил, замещенный $–C(O)NR^aR^b$, где гетероарил или фенил необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил, замещенный $–C(O)NR^aR^b$, причем пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой пиридил, пиразинил или фенил, замещенный $–C(O)NR^aR^b$, причем пиридил, пиразинил или фенил необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления пиридил, пиразинил или фенил необязательно замещен одним или двумя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления пиридил, пиразинил или фенил необязательно замещен одним $R^4$. В некоторых вариантах осуществления пиридил, пиразинил или фенил замещен одним $R^4$. В некоторых вариантах осуществления пиридил, пиразинил или фенил является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения $R^1$ представляет собой

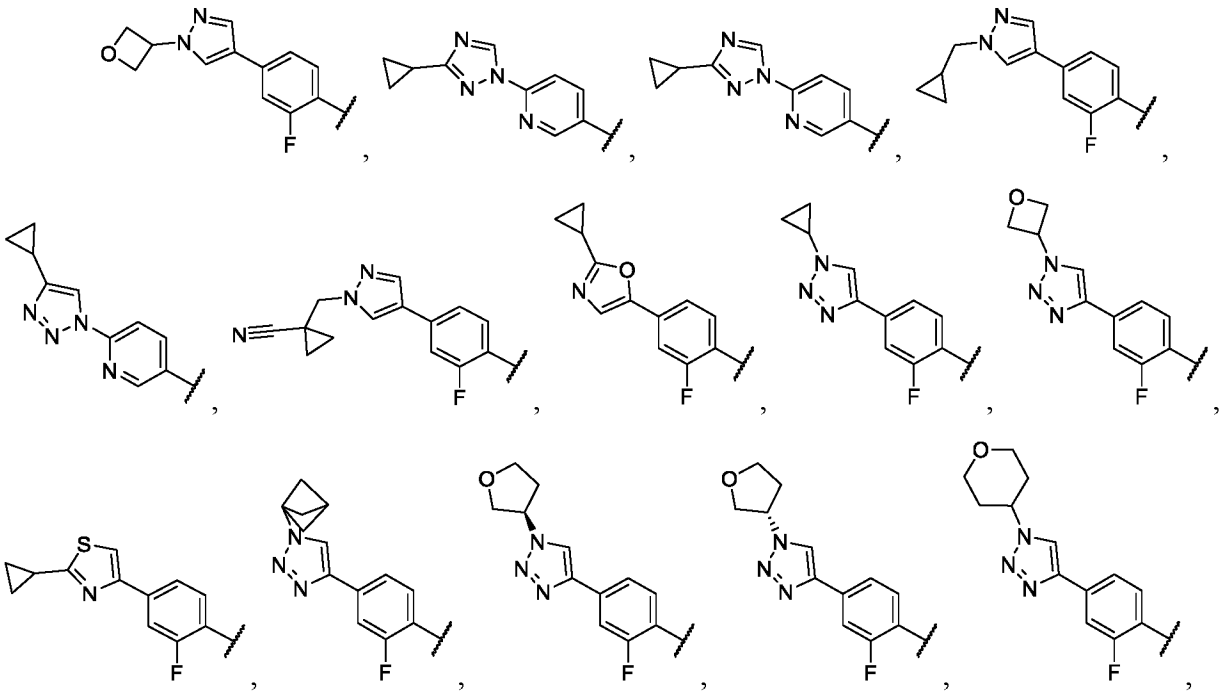


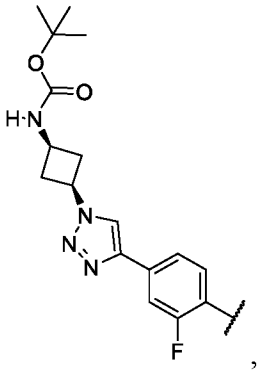
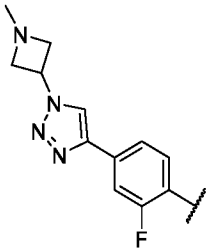
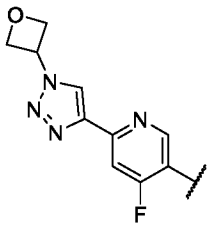
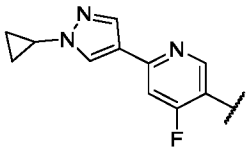
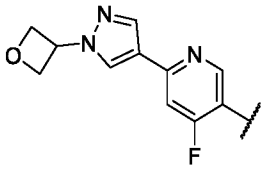
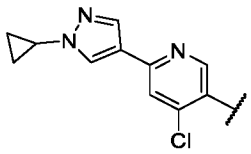
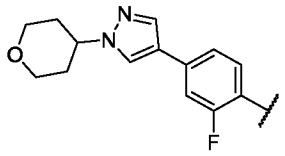
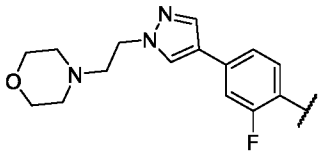
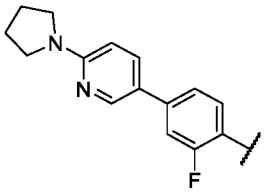
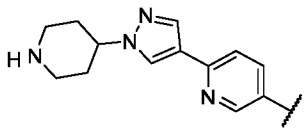
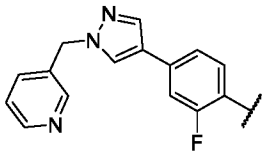


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (**I**) или его фармацевтически приемлемой соли $R^1$ представляет собой 6-членный гетероарил или фенил, причем 6-членный гетероарил или фенил замещен гетероарилом,$C_{3-10}$ циклоалкилом или гетероциклом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$, где каждый гетероарил, $C_{3-10}$циклоалкил или гетероцикл замещен $C_{3-10}$ циклоалкилом, гетероциклилом, $C_{1-6}$ алкил-$C_{3-10}$циклоалкилом, $C_{1-6}$алкилгетероциклилом или $C_{1-}$

$_6$алкилгетероарилом, где $C_{3-10}$циклоалкил, гетероциклил, $C_{1-6}$ алкил-$C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$ алкилгетероциклил или $C_{1-6}$ алкилгетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

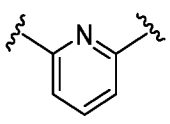
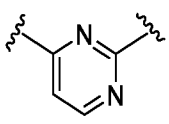
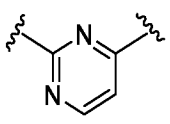
В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил, причем пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил замещен гетероарилом, $C_{3-10}$циклоалкилом или гетероциклом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$, где каждый гетероарил, $C_{3-10}$циклоалкил или гетероцикл замещен $C_{1-6}$алкилом, $C_{3-10}$циклоалкилом или гетероциклилом, где $C_{1-6}$ алкил, $C_{3-10}$ циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой пиридил или фенил, причем пиридил или фенил замещен гетероарилом, $C_{3-10}$циклоалкилом или гетероциклом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$, где каждый гетероарил, $C_{3-10}$ циклоалкил или гетероцикл замещен $C_{1-6}$алкилом, $C_{3-10}$циклоалкилом или гетероциклилом, где $C_{1-6}$ алкил, $C_{3-10}$циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил, причем пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил замещен гетероарилом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$, причем гетероарил замещен $C_{1-6}$алкилом, $C_{3-10}$ циклоалкилом или гетероциклилом, где $C_{1-6}$ алкил, $C_{3-10}$циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$. В некоторых вариантах осуществления $R^1$ представляет собой

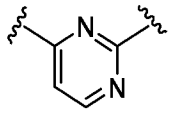
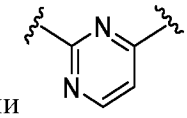



,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

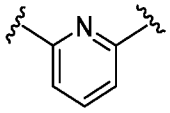
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из $X^1$, $X^2$ и $X^3$ независимо представляет собой –CH=, –C(F)=, –C(Cl)=, –C(Br)= или –C(CN)=. В некоторых вариантах осуществления $X^1$, $X^2$ и $X^3$ каждый независимо представляет собой –CH= или –C(F)=. В некоторых вариантах осуществления два из $X^1$, $X^2$ и $X^3$ представляют собой –CH= и один представляет собой –C(F)=. В некоторых вариантах осуществления $X^1$ представляет собой –C(F)=, а $X^2$ и $X^3$ каждый представляет собой –CH=. В некоторых вариантах осуществления $X^2$ представляет собой –C(F)=, а каждый $X^1$ и $X^3$ представляет собой –CH=. В некоторых вариантах осуществления $X^1$ и $X^2$ каждый представляет собой –CH=, а $X^3$ представляет собой –C(F)=. В некоторых вариантах осуществления $X^1$, $X^2$ и $X^3$ представляют собой – CH=.

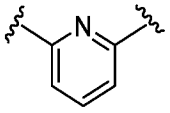
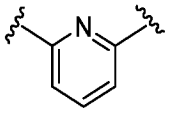
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (**I**) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо A представляет собой

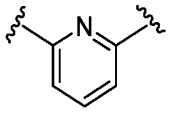

,

или

,

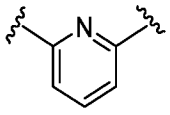
каждый необязательно замещен одной-тремя группами $Z^{1a}$. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  или  , каждое необязательно замещено одной-тремя группами $Z^{1a}$.

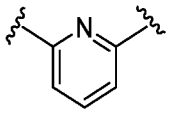
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

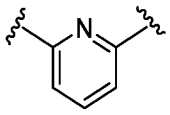
 , необязательно замещенное одной-тремя группами $Z^{1a}$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  , необязательно замещенное одним галогеном. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой  , замещенное одним галогеном. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

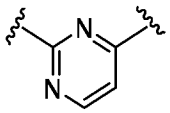
 , замещенное F или Cl. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

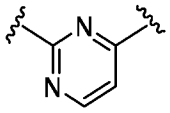
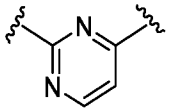
 , замещенное F. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

 , замещенное Cl. В некоторых вариантах осуществления кольцо A является незамещенным.

 .

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

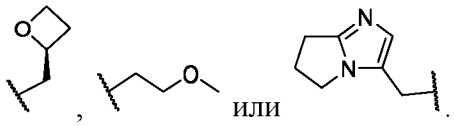

, необязательно замещенное одной группой $Z^{1a}$. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой


, необязательно замещенное одним галогеном. В некоторых вариантах осуществления кольцо A является незамещенным 
.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A необязательно замещено одной группой $Z^{1a}$. В некоторых вариантах осуществления кольцо A необязательно замещено одним галогеном. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (**I**) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо B представляет собой $C_{6-10}$ арил или 5–10-членный гетероарил, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляет собой O, N или S, причем арил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо B представляет собой $C_{6-10}$ арил, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый независимо представляет собой O, N или S, причем арил необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой фенил или 5–6-членный гетероарил, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой 5–6-членный гетероарил, имеющий от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо представляет собой N, O или S. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-тремя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой фенил, необязательно замещенный тремя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой фенил, необязательно замещенный двумя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой фенил, необязательно замещенный одним $R^4$. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой фенил, замещенный двумя $R^4$. В некоторых вариантах осуществления кольцо B замещено двумя $R^4$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (**I**) или его фармацевтически приемлемой соли V представляет собой –O– или –C($R^{6b}$)($R^{6c}$)–. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой –O–. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой –C($R^{6b}$)($R^{6c}$)–. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой –$CH_2$–.

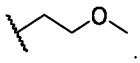
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы ( **I**) или его фармацевтически приемлемой соли $R^2$ представляет собой $C_{1-6}$алкил или гетероциклил, причем каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $Z^1$, причем каждый $Z^1$ независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$алкокси, $C_{1-6}$ гидроксиалкил,$C_{2-6}$ алкоксиалкил, галоген, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{1-6}$ галогеналкокси, -OH, -CN, $C_{1-6}$алкил-CN, -O-$C_{3-6}$циклоалкил, гетероциклил, $C_{3-10}$циклоалкил или гетероарил, необязательно замещенный 1–4 группами, каждая независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$ алкокси, галоген, -CN, $C_{1-6}$ галогеналкил или $C_{1-6}$ галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления $R^2$ представляет собой $C_{1-6}$алкил или гетероциклил, причем каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $Z^1$, причем каждый $Z^1$ независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$алкокси или гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления каждый $Z^1$независимо представляет собой $C_{1-6}$алкил, $C_{1-6}$алкокси, гетероциклил или $C_{3-10}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления $R^2$ представляет собой



В некоторых вариантах осуществления $R^2$ представляет собой



В некоторых вариантах осуществления $R^2$ представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (**I**) или его фармацевтически приемлемой соли $R^3$ представляет собой -C(O)OH.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый $R^4$ независимо представляет собой $C_{1-9}$ алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^4$ независимо представляет

собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^4$ независимо представляет собой метил или F. В некоторых вариантах осуществления каждый $R^4$ представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый $R^5$ независимо представляет собой $C_{1-9}$ алкил, $C_{1-8}$ галогеналкил, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ галогеналкокси, $C_{2-6}$ алкоксиалкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, галоген, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил, гетероарил, оксо, $NO_2$, $-N_3$, -CN, -O- $R^{10a}$, $-C(O)-R^{10a}$, $-C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})(R^{10b})$, $-N(R^{10a})(R^{10b})$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$, $-N(R^{10a})C(O)OR^{10b}$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})$, $-N(R^{10a})S(O)_2(R^{10b})$, $-NR^{10a}S(O)_2N(R^{10b})(R^{10c})$, $-NR^{10a}S(O)_2O(R^{10b})$, $-OC(O)R^{10a}$, $-OC(O)OR^{10a}$, $-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})$, $-S-R^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-S(O)(NH)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})(R^{10b})$, $-S(O)(NR^{10a})R^{10b}$ или $-Si(R^{10a})_3$, где каждый алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из $R^6$ или $R^8$ независимо представляет собой $C_{1-9}$ алкил, $C_{1-8}$ галогеналкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, галоген, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил, гетероарил, оксо, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N_3$, -SH, $-O(C_{1-9}$ алкил), $-O(C_{1-8}$ галогеналкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил), $-O(C_{2-6}$ алкинил), $-O(C_{3-15}$ циклоалкил), -O(гетероциклил), $-O(C_{6-10}$ арил), -O(гетероарил), $-NH(C_{1-9}$ алкил), $-NH(C_{1-8}$ галогеналкил), $-NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NH(C_{3-15}$ циклоалкил), -NH(гетероциклил), $-NH(C_{6-10}$ арил), -NH(гетероарил), $-N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, $-N(C_{6-10}$ арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, $-N(C_{1-9}$ алкил)($C_{1-8}$ галогеналкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)($C_{2-6}$ алкенил), $-N(C_{1-9}$ алкил)($C_{2-6}$ алкинил), $-N(C_{1-9}$ алкил)($C_{3-15}$ циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), $-N(C_{1-9}$ алкил)($C_{6-10}$ арил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-C(O)(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), -C(O)(гетероциклил), $-C(O)(C_{6-10}$ арил), -C(O)(гетероарил), $-C(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), -C(O)O(гетероциклил), $-C(O)O(C_{6-10}$ арил), -C(O)O(гетероарил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)NH(C_{1-8}$ галогеналкил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)NH(C_{3-15}$ циклоалкил), -C(O)NH(гетероциклил), $-C(O)NH(C_{6-10}$ арил), -C(O)NH(гетероарил), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, -

C(O)N($C_{6-10}$ арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -NHC(O)($C_{1-9}$ алкил), -NHC(O)($C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)($C_{2-6}$ алкенил), -NHC(O)($C_{2-6}$ алкинил), -NHC(O)($C_{3-15}$ циклоалкил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)($C_{6-10}$ арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)O($C_{1-9}$ алкил), -NHC(O)O($C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)O($C_{2-6}$ алкенил), -NHC(O)O($C_{2-6}$ алкинил), -NHC(O)O($C_{3-15}$ циклоалкил), -NHC(O)O(гетероциклил),-NHC(O)O($C_{6-10}$ арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH($C_{1-9}$ алкил), -NHC(O)NH($C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)NH($C_{2-6}$ алкенил), -NHC(O)NH($C_{2-6}$ алкинил), -NHC(O)NH($C_{3-15}$ циклоалкил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -NHC(O)NH($C_{6-10}$ арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHS(O)($C_{1-9}$ алкил), -N($C_{1-9}$ алкил)(S(O)($C_{1-9}$ алкил), -S($C_{1-9}$ алкил), -S($C_{1-8}$ галогеналкил), -S($C_{2-6}$ алкенил), -S($C_{2-6}$ алкинил), -S($C_{3-15}$ циклоалкил), -S(гетероциклил), -S($C_{6-10}$ арил), -S(гетероарил), -S(O)N($C_{1-9}$ алкил)$_2$, -S(O)($C_{1-9}$ алкил), -S(O)($C_{1-8}$ галогеналкил), -S(O)($C_{2-6}$ алкенил), -S(O)($C_{2-6}$ алкинил), -S(O)($C_{3-15}$ циклоалкил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)($C_{6-10}$ арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)$_2$($C_{1-9}$ алкил), -S(O)$_2$($C_{1-8}$ галогеналкил), -S(O)$_2$($C_{2-6}$ алкенил), -S(O)$_2$($C_{2-6}$ алкинил), -S(O)$_2$($C_{3-15}$ циклоалкил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$($C_{6-10}$ арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)(NH)($C_{1-9}$ алкил), -S(O)$_2$NH($C_{1-9}$ алкил) или -S(O)$_2$N($C_{1-9}$ алкил)$_2$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 из $C_{1-9}$ алкила, $C_{1-8}$ галогеналкила, галогена, -OH, -$NH_2$, $CO_2H$,-O($C_{1-9}$ алкил), -O($C_{1-8}$ галогеналкил), -O($C_{3-15}$ циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(арил), -O(гетероарил), -NH($C_{1-9}$ алкил), -NH($C_{1-8}$ галогеналкил), -NH($C_{3-15}$ циклоалкил), -NH(гетероциклил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -N($C_{1-9}$ алкил)$_2$, -N($C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, -NHC(O)($C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)($C_{3-15}$ циклоалкил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)O($C_{1-9}$ алкил), -NHC(O)O($C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)O($C_{2-6}$ алкинил), -NHC(O)O($C_{3-15}$ циклоалкил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)NH($C_{1-9}$ алкил), S(O)$_2$($C_{1-9}$ алкил), -S(O)$_2$($C_{1-8}$ галогеналкил), -S(O)$_2$($C_{3-15}$ циклоалкил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)(NH)($C_{1-9}$ алкил), -S(O)$_2$NH($C_{1-9}$ алкил) или -S(O)$_2$N($C_{1-9}$ алкил)$_2$, где каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя галогенами.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли $R^{6a}$ представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, -S(O)$_2$$R^{6a1}$ или S(O)$_2$N($R^{6a1}$)($NR^{6a2}$), где каждый циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен $C_{1-6}$ алкилом, F или -CN;

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из $R^{6b}$ и $R^{6c}$ независимо представляет собой

H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{2-6}$ алкоксиалкил, галоген, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, -$C_{1-6}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, -CN, -$OR^{6c1}$ или -$N(R^{6c2})(R^{6c3})$, где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^{6b1}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли $R^{6b}$ и $R^{6c}$ объединяются с атомом, к которому они присоединены, с образованием $C_{3-10}$ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^{6b1}$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли $R^{6a}$ или $R^{6c}$ объединяются с одной группой $R^4$ и атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5-10}$ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^{10}$;

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из $R^{6b1}$ и $R^{10}$ независимо представляет собой $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ галогеналкокси, $C_{2-6}$ алкоксиалкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, галоген, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил, гетероарил, оксо, -OH, -CN, $CO_2R^{3e}$, -$NO_2$ или -$C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещены $C_{1-6}$ алкилом, $C_{1-6}$ галогеналкилом или $C_{1-6}$ галогеналкокси;

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из $R^{6a1}$, $R^{6a2}$, $R^{6c1}$, $R^{6c2}$ и $R^{6c3}$ независимо представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил или $C_{3-10}$ циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из $R^{9a}$ и $R^{9b}$ независимо представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил или $C_{1-6}$ галогеналкил, или $R^{9a}$ и $R^{9b}$ вместе образуют 6-членный гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из $R^{9c}$, $R^{9d}$, $R^{10a}$, $R^{10b}$ и $R^{10c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил независимо замещен одним-четырьмя $R^6$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли $R^a$ и $R^b$ независимо представляют собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил,

причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

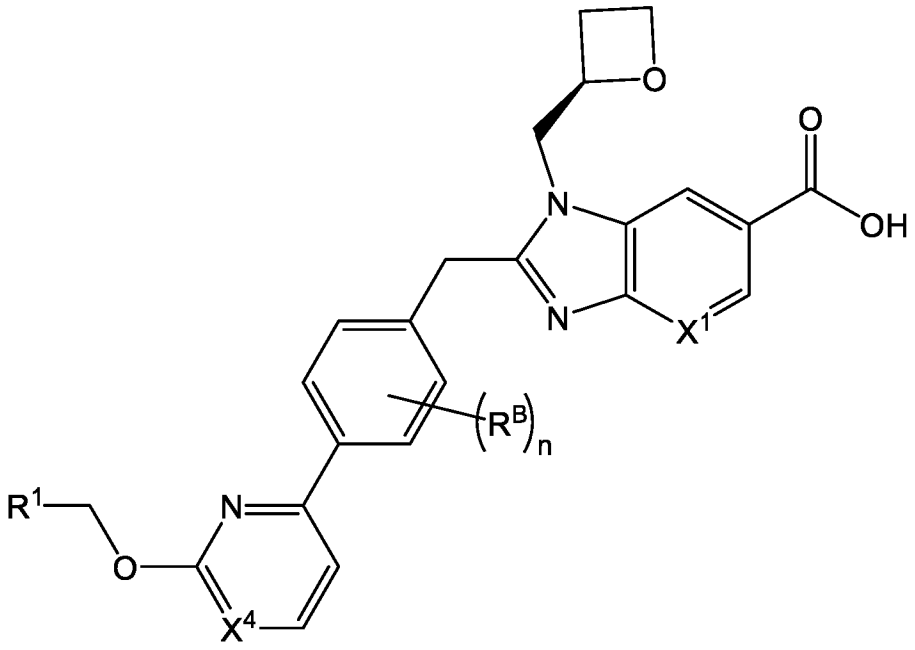
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли необязательно $R^a$ и $R^b$ объединяются с атомом, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила, который необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из $R^{2a}$, $R^{2b}$, $R^{12a}$, $R^{12b}$ и $R^{12c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-9}$алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$арил или гетероарил, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый из $R^{3e}$ независимо представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, -$C_{1-4}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, -$C_{1-4}$ алкил-$C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$, -$C_{1-4}$ алкил-O-$C(O)$-$C_{1-4}$ алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-$C(O)$-O-$C_{1-4}$алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-$C(O)$-$C_{1-4}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, -$C_{1-4}$ алкил-$C_{3-8}$ циклоалкил, -$C_{1-4}$ алкилгетероциклил, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил, гетероарил, -$P(O)(OR^{9c})_2$, -$CH2P(O)(OR^{9c})_2$, -$OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$, -$C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$, -$P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, -$CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, -$C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, -$P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$, -$CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$, -$C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$, -$P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$, -$CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ или -$C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$; причем каждый алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним–четырьмя $R^6$;причем каждый гетероарил имеет от 5 до 12 членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S; причем каждый гетероциклил имеет от трех до двенадцати членов кольца и имеет от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляет собой N, O или S;

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли каждый гетероарил содержит от пяти до двенадцати членов кольца и от одного до четырех гетероатомов, каждый независимо представляет собой N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой:



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой тиазолил, необязательно замещенный $R^4$;

$X^1$ представляет собой –C(H)= или –C($R^8$)=;

$X^4$ представляет собой –C(H)=, –C($R^8$)= или N;

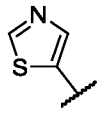
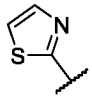
каждый $R^B$ независимо представляет собой $C_{1-9}$ алкил, $C_{1-8}$ галогеналкил или галоген;

каждый $R^8$ независимо представляет собой галоген; и

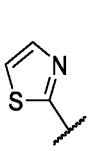
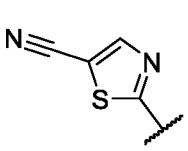
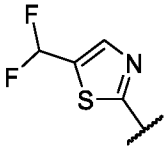
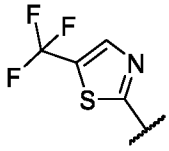
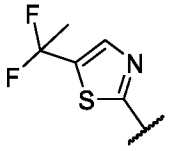
n равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение в соответствии с формулой (II).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли

$R^1$ представляет собой  или  , каждый из которых замещен $C_{1-8}$ галогеналкилом.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли $R^1$ представляет собой

 ,  ,  ,  или  .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли $R^8$ представляет собой F или Cl.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли они имеют структуру соединения, приведенного в таблице 2.

Также в данном документе раскрыты продукты метаболизма in vivo соединений, описанных в данном документе, в той мере, в какой такие продукты являются новыми и неочевидными по сравнению с предшествующим уровнем техники. Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т. п. вводимого соединения, прежде всего вследствие ферментативных процессов. Соответственно, включены новые и неочевидные соединения, полученные способом, включающим контакт соединения с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения продукта его метаболизма. Такие продукты обычно идентифицируют путем получения соединения, меченного радиоактивным изотопом (например, 14C или 3H), и введения его парентерально в обнаруживаемой дозе (например, более чем около 0, 5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, предоставляя достаточное время для метаболизма (обычно от 30 секунд до 30 часов) и выделяя продукты его превращения из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты могут быть легко

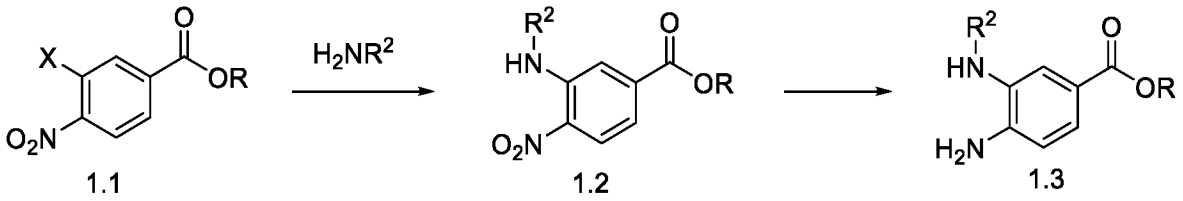
выделены, поскольку они являются меченными (другие выделяют с помощью антител, способных связывать эпитопы, сохранившиеся в метаболите). Структуры метаболитов определяют традиционным образом, например, с помощью анализа МС или ЯМР. Как правило, анализ метаболитов можно осуществлять таким же образом, как традиционные исследования метаболизма лекарственного средства, хорошо известные специалистам в данной области. Продукты конверсии, если только они не обнаруживаются in vivo, могут быть полезны в диагностических анализах терапевтического дозирования соединений, даже если они не обладают собственной активностью GLP-1R.

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

## III. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены любым способом, известным в данной области. Следующие примеры общих способов иллюстрируют пути, которые можно использовать для получения соединения по данному изобретению.

**Схема 1**

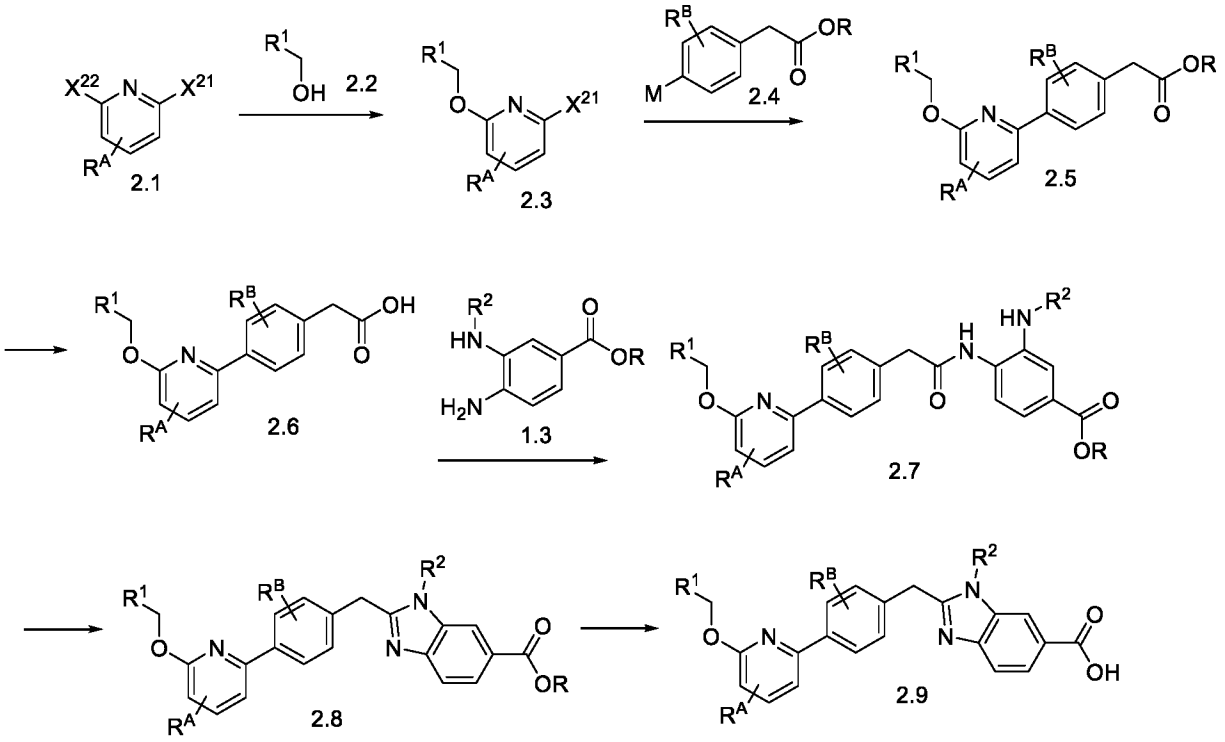



1.1 1.2 1.3

Промежуточное соединение 1.3 может быть синтезировано путем реакции амина с промежуточным соединением 1.1, где X представляет собой галоген, а R представляет

собой алкил, алкиларил или арил в присутствии подходящего основания (например, ДИПЭА, KOtBu и т. д.) с получением промежуточного соединения 1.2. Промежуточное соединение 1.2 может быть преобразовано в промежуточное соединение 1. 3 с использованием подходящих восстановительных условий (например, $H_2$ и Pd/C, Fe и HCl и т. д.).

**Схема 2**

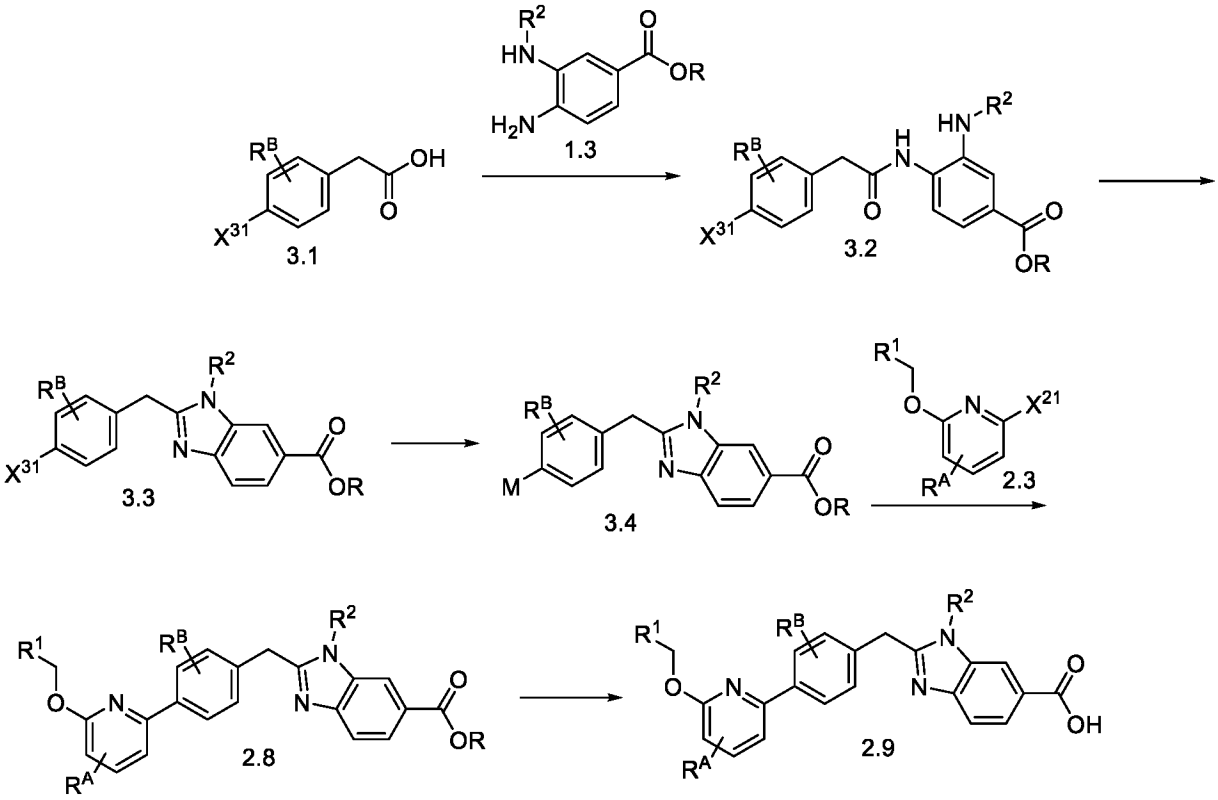



Соединения формулы (I), имеющие структуру соединения формулы 2.9, могут быть синтезированы первым связыванием промежуточного соединения 2.1, причем $X^{21}$ и $X^{22}$ каждый представляет собой уходящую группу, например галоген, такой как Cl или Br, с гетероатомом, содержащим промежуточное соединение 2.2 (где Y = O, NH или S), используя либо подходящее основание (*например,* ДИПЭА, KOtBu и т. д.) или посредством опосредованного металлом перекрестного связывания с использованием подходящего палладиевого катализатора с получением промежуточного соединения 2.3 (схема 2). Промежуточное соединение 2. 4 (где M = Li, MgBr, MgCl или MgI, приобретаемые на рынке или полученные в результате металлирования соответствующего галогенида), можно комбинировать с промежуточным соединением 2.3, используя подходящий палладиевый катализатор для получения 2.5. После преобразования в кислотное промежуточное соединение 2.6 с использованием стандартных условий (*например,* LiOH, LiI и пиридин и т. п.), промежуточное соединение

1.3 может быть добавлено с использованием стандартных условий образования амидной связи (*например,* ДИПЭА с HATU и т. д.) с получением промежуточного соединения 2.7, которое, в свою очередь, может быть преобразовано в соответствующее бензимидазольное промежуточное соединение 2.8 под воздействием кислотного катализатора (*например,* Cl, AcOH и т. д.). Это промежуточное соединение может быть преобразовано в соединение формулы (I) с использованием стандартных условий сложноэфирного гидролиза (*например,* LiOH, LiI и пиридин и т. д.).

Хотя приведенная выше схема 2 проиллюстрирована с использованием промежуточного соединения 2.1 в виде дигалогенпиридина, любой дигалогенированный A-кольцевой исходный материал может быть использован для получения аналогичного соединения формулы (I).

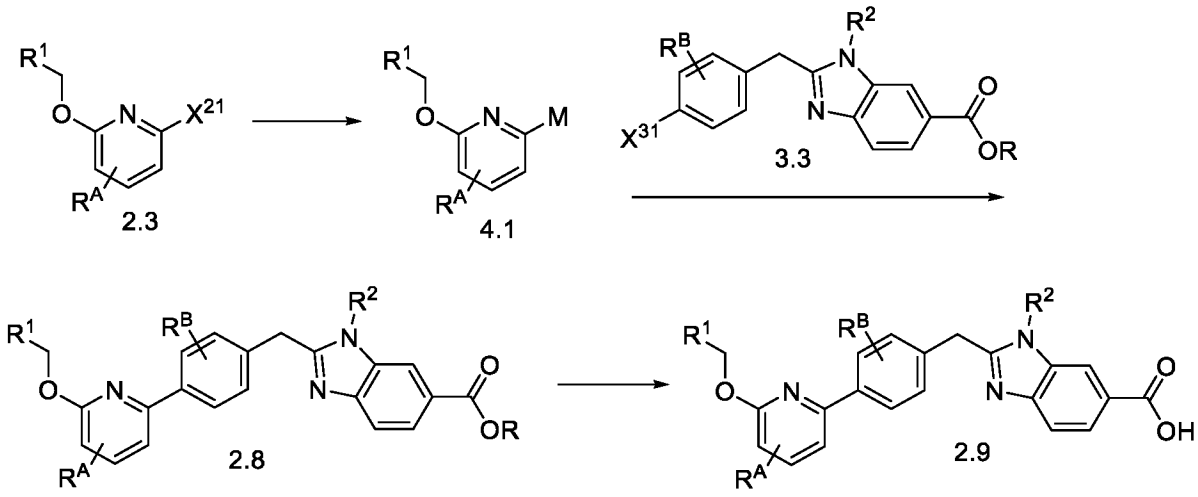
**Схема 3**




В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 2.9, может быть синтезировано сначала посредством комбинации промежуточного соединения 3.1 (где $X^{31}$ представляет собой Cl, Br или I) с промежуточным соединением 1.3 (где R = алкил, алкиларил или арил) с использованием стандартных условий образования амидной связи, *например,* ДИПЭА с HATU и т. д.

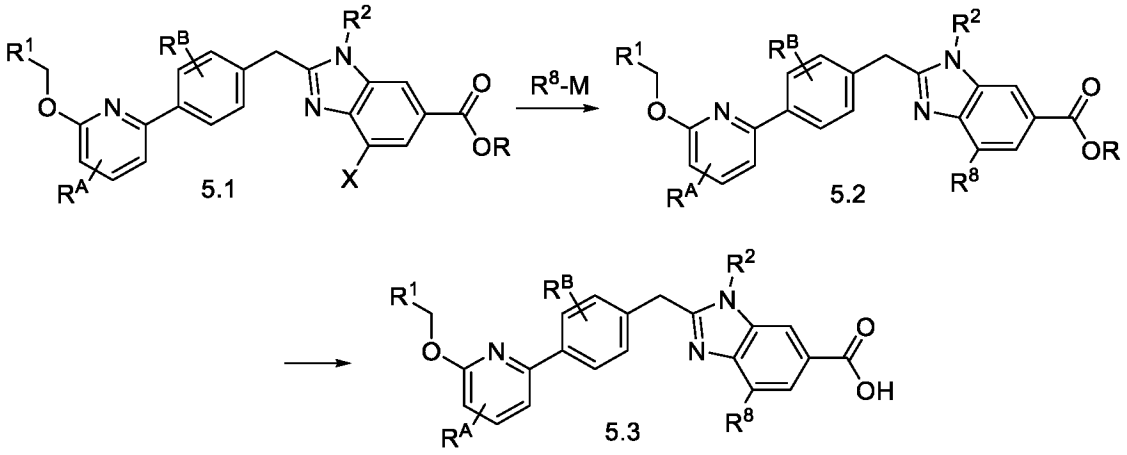
(схема 3). Обработка подходящим кислотным катализатором (*например,* HCl, AcOH и т. д.) может дать промежуточное соединение 3,3. Обмен галоген-металл $-X^{31}$ на –M может быть достигнут с использованием подходящего реагента (*например*, iPrMgBr и т. д.) или связывания переходного металла с использованием подходящего палладиевого катализатора и источника металла (*например,* $B_2Pin_2$, $Bu_6Sn_2$ и т. д.) с получением промежуточного соединения 2.8, которое может быть преобразовано в соединение формулы (I) с использованием стандартных условий гидролиза сложного эфира (*например,* LiOH, LiI и пиридин и т. д.).

**Схема 4**



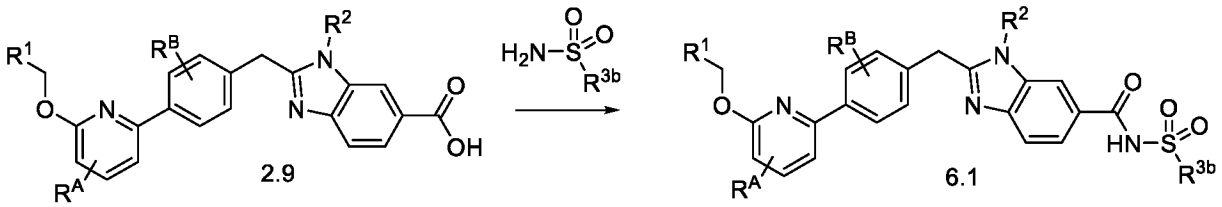

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 2.9 может быть получено путем первого преобразования промежуточного соединения 2.3 в металлизированный вариант промежуточного соединения 4.1, используя подходящий палладиевый катализатор и источник металла, *например,* $B_2Pin_2$, $Bu_6Sn_2$ и т. д. (схема 4). Промежуточное соединение 4.1 может быть соединено с промежуточным соединением 3.3 с использованием подходящего палладиевого катализатора для получения промежуточного соединения 2,8, которое затем может быть преобразовано в соединение формулы (I), используя стандартные условия гидролиза сложного эфира, *например,* LiOH, LiI и пиридин и т. д.

**Схема 5**



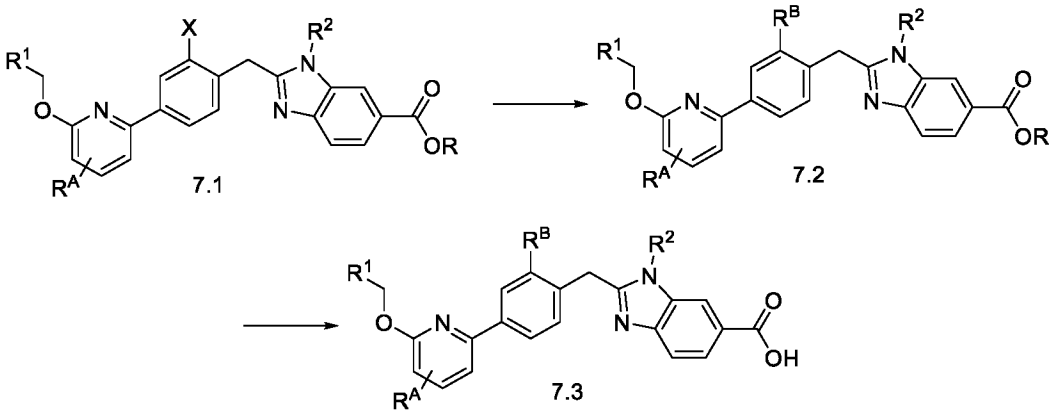

Соединение формулы (I-A-1) и/или формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 5.3, можно синтезировать посредством первого связывания с галогеном –X (где X представляет собой Cl, Br или I) промежуточного соединения 5.1, используя подходящий партнер по связыванию и палладиевый катализатор для получения промежуточного соединения 5.2, которое может быть преобразовано в соединение формулы 5.3 с использованием стандартных условий гидролиза сложного эфира, *например*, LiOH, LiI и пиридин и т. д. (схема 5).

**Схема 6**



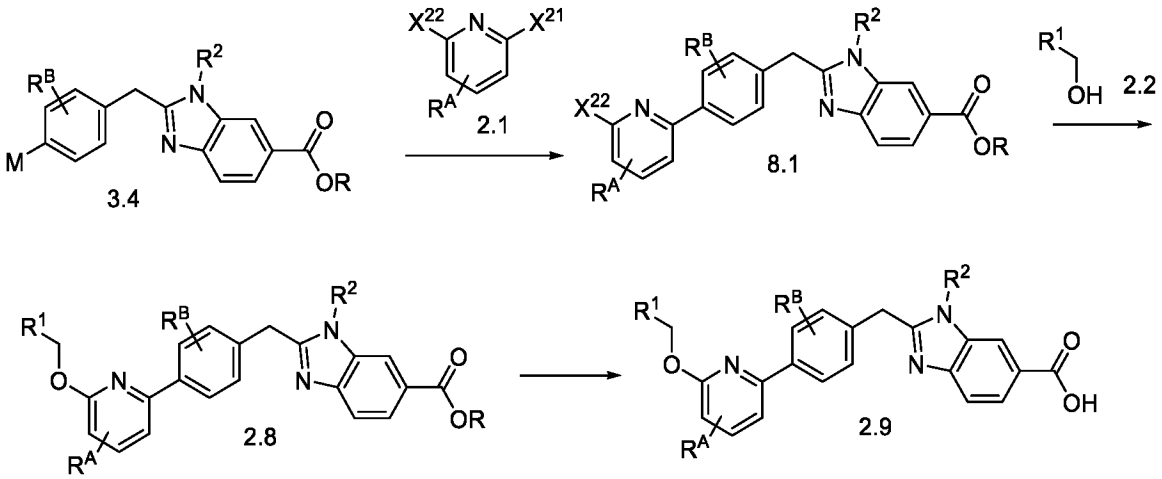

Соединение формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 6.1, может быть получено посредством реакции промежуточного соединения 2.9 с сульфонамидом в подходящих условиях связывания (*например*, EDCI и DMAP и т. д.) (схема 6).

**Схема 7**



Соединение формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 7.3, можно синтезировать посредством первого связывания с галогеном –X промежуточного соединения 7.1, используя подходящий партнер по связыванию и палладиевый катализатор для получения промежуточного соединения 7.2, которое может быть преобразовано в соединение формулы 7.3 с использованием стандартных условий гидролиза сложного эфира (*например*, LiOH, LiI и пиридин и т. д.) (схема 7).

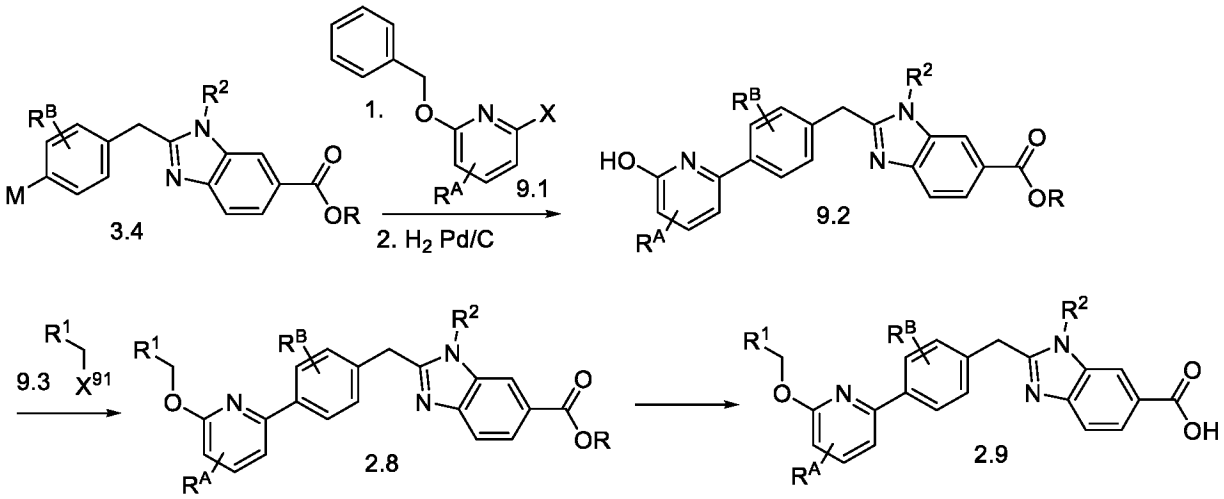
**Схема 8**



Соединение формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 2.9, можно синтезировать посредством первого перекрестного связывания промежуточного соединения 3.4 с промежуточным соединением 2.1, используя подходящий катализатор на основе переходного металла (*например*, палладий и т. д.) (схема 8). Затем оно может быть связано с гетероатомом, содержащим промежуточное соединение 2.2 (где Y = O, N или S), с использованием либо подходящего основания (*например*, ДИПЭА, KOtBu и т. д.), либо перекрестного связывания, опосредованного металлом, с использованием подходящего палладиевого катализатора с получением промежуточного соединения 2.8. Промежуточное соединение 2.8 может быть преобразовано в соединение формулы (I),

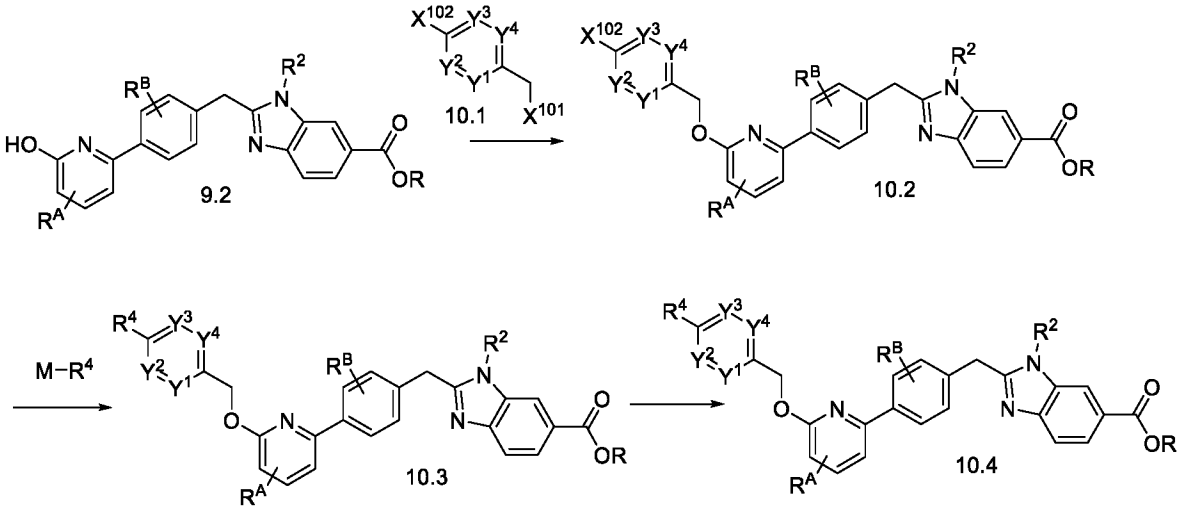
имеющее структуру соединения формулы 2.9, с использованием стандартных условий гидролиза сложного эфира (*например*, LiOH, LiI и пиридин и т. д.).

**Схема 9**




Соединение формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 2.9, можно синтезировать посредством первого перекрестного связывания промежуточного соединения 3.4 с промежуточным соединением 9.1, используя подходящий катализатор на основе переходного металла (*например*, палладий и т. д.) (схема 9). Затем бензиловый эфир можно удалить с помощью $H_2$ и подходящего катализатора (Pd/C и т. д.) с получением промежуточного соединения 9.2. Затем промежуточное соединение 9.2 может быть алкилировано с использованием подходящего основания ($K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$, $Ag_2CO_3$ и т. д.), подходящего электрофила, представленного промежуточным соединением 9.3, где $X^{91}$ может представлять собой –Cl, –Br, I или –OTs. Промежуточное соединение 2.8 может быть преобразовано в соединение формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 2.9, с использованием стандартных условий гидролиза сложного эфира (*например*, LiOH, LiI и пиридин и т. д.).

**Схема 10**




Соединение формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 10.4, можно синтезировать посредством первого алкилирования, если промежуточное соединение 9.2 получено с помощью промежуточного соединения типа 10.1, с использованием подходящего основания ($K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$, $Ag_2CO_3$, и т. д.), где $X^{101}$ и $X^{102}$ каждый независимо представляет собой –Cl, –Br, –I, –OTs или –OTf, а $Y^1$, $Y^2$, $Y^3$ и $Y^4$ каждый независимо представляет собой –CH= или –N=. Промежуточное соединение 10.2 затем преобразуют в промежуточное соединение 10.3 с использованием подходящего катализатора на основе переходного металла (*например*, палладий и т. д.). Промежуточное соединение 10.3 можно преобразовать в соединение формулы (I), имеющее структуру соединения формулы 10.4, используя стандартные условия гидролиза сложного эфира (*например*, LiOH, LiI, пиридин и т. д.).

## IV. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению (*например,* соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

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

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

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

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

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

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

необязательно другими терапевтическими средствами. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут иметь любую форму, подходящую для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, могут быть получены таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько наполнителей, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, для обеспечения приятного вкуса. Таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток, являются приемлемыми. Эти вспомогательные вещества могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция или натрия, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие вещества и вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия, или на них известными методиками, включая микрокапсулирование, может быть нанесено покрытие, замедляющее распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте, таким образом обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может быть использован замедляющий высвобождение материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат с воском или без.

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

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

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

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

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

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

## V. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

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

ректальный, назальный, местный (включая буккальный и подъязычный), чрескожный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, внутриопухолевый, интратекальный и эпидуральный) и т. п. Следует понимать, что предпочтительный способ может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимущество некоторых соединений, описанных в настоящем документе, состоит в том, что они являются перорально биодоступными и их можно вводить перорально.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить индивидууму в соответствии с эффективной схемой введения в течение необходимого периода времени или продолжительности, такого как по меньшей мере приблизительно одного месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев или по меньшей мере приблизительно 12 месяцев или дольше. В одном варианте соединение вводят ежедневно или периодически в течение всей жизни индивидуума.

Дозировку или частоту введения соединения по настоящему описанию можно корректировать в течение курса лечения на основании решения лечащего врача.

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

Соединение можно вводить с помощью любого подходящего пути и средств, например, путем перорального или парентерального (например, внутривенного) введения. Терапевтически эффективные количества соединения могут включать от около 0, 00001 мг/кг массы тела в сутки до около 10 мг/кг массы тела в сутки, от около 0, 0001 мг/кг массы тела в сутки до около 10 мг/кг массы тела в сутки, или от около 0, 001 мг/кг массы тела в сутки до около 1 мг/кг массы тела в сутки, или от около 0, 1 мг/кг массы тела в сутки до около 1 мг/кг массы тела в сутки, или от около 0, 05 мг/кг массы тела в сутки до около 0, 5 мг/кг массы тела в сутки, или от около 0, 3 мг до около 30 мг в сутки, или от около 30 мг до около 300 мг в сутки.

Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами в любой дозировке соединения по настоящему изобретению (например, от 1 мг до 1000 мг соединения). Терапевтически эффективное количество может содержать от около 1 мг на дозу до около 1000 мг на дозу, например, от около 50 мг на дозу до около 500 мг на дозу, или например, от около 100 мг на дозу до около 400 мг на дозу, или например, от около 150 мг на дозу до

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

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

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

## VI. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких (*например*, одного, двух, трех,

четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент содержит ингибитор апоптотической сигнал-регулирующей киназы (ASK-1), агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR), агонист альфа-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (PPARα), рыбий жир, ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), антагонист TGFβ, антагонист LPAR, ингибитор SGLT2, ингибитор Tpl2 или агонист GLP-1 или их комбинацию.

Преимущество комбинации может заключаться в повышении эффективности и/или снижении побочных эффектов для компонента, поскольку доза этого компонента может быть скорректирована для уменьшения его побочных эффектов при одновременном использовании его эффективности, дополненной эффективностью соединения по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент или комбинация терапевтических агентов представляют собой ингибитор АПФ, ингибитор 2-ацилглицерол-О-ацилтрансферазы 2 (DGAT2), ингибитор ацетальдегиддегидрогеназы, ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы, агонист адренергических рецепторов, белок синдрома Альстрема 1 (ALMS1) / ингибитор взаимодействия с альфа-белком PKC, агонист рецептора апелина, ингибитор диацилглицерол-О-ацилтрансферазы 2, агонист рецептора аденозина A3, антагонист рецептора аденозина A3, агонист рецептора адипонектина, стимулятор альдегиддегидрогеназы 2, ингибитор протеинкиназы AKT, АМФ-активируемые протеинкиназы (AMPK), активатор АМФ-киназы, ингибитор АТФ-цитрат-лиазы, стимулятор АМФ-активированной протеинкиназы, стимулятор эндотелиальной синтазы оксида азота, стимулятор NAD-зависимой деацетилазы сиртуин-1, антагонист адренергических рецепторов, агонист андрогеновых рецепторов, агонист амилиновых рецепторов, антагонист рецептора AT-1 ангиотензина II, ингибитор натрий-зависимого переносчика желчных кислот, модулятор белка аутофагии, ингибиторы аутотаксина, ингибитор рецептора тирозинкиназы Axl, стимулятор белка Bax, ингибитор бета-катенина, биоактивный липид, агонист кальцитонина, модулятор каннабиноидного рецептора, ингибитор каспазы, стимулятор каспазы-3, ингибитор катепсина, ингибитор кавеолина 1, антагонист рецептора CCK, ингибитор гена CCL26, антагонист хемокина CCR2, антагонист хемокина CCR2, антагонист рецептора ангиотензина II AT-1, антагонист хемокина CCR3, антагонист хемокина CCR5, антагонист CD3, модулятор белка, содержащие домен железа-серы CDGSH, ингибитор хитиназы, стимулятор хлоридных каналов, ингибитор хитотриозидазы 1, ингибитор CNR1, ингибитор лиганда

фактора роста соединительной ткани, ингибитор протеинкиназы COT, ингибитор циклина D1, ингибитор цитохрома P450 7A1, ингибиторы цитохром P450 редуктазы, ингибитор DGAT1/2, ингибитор диацилглицерол-O-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), ингибитор цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), антагонист хемокинов CXCR3, антагонист хемокинов CXCR4, ингибитор дигидроцерамид-дельта-4-десатуразы, ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, ингибитор дипептидилпептидазы IV, модулятор эндосиалина, ингибитор лиганда эотаксина, модулятор белков внеклеточного матрикса, агонист фарнезоидного рецептора X, ингибиторы синтазы жирных кислот, агонист рецептора FGF1, лиганды фактора роста фибробластов (FGF-15, FGF-19, FGF-21), ингибитор белка активации фибробластов, агонист рецептора свободных жирных кислот 1, галектин-3 ингибитор, альфа-подобный агонист рецептора семейства GDNF, агонист рецептора глюкагона, агонист глюкагоноподобного пептида 1, антагонист глюкокортикоидного рецептора, ингибитор глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназы, агонист рецептора 1 желчной кислоты, связанный с G-белком, рецептор-119, связанный с G-белком агонист, антагонист рецептора 84, связанного с G-белком, модулятор Hedgehog (Hh), ингибитор протеазы NS3 вируса гепатита C, модулятор ядерного фактора 4 альфа гепатоцитов (HNF4A), модулятор фактора роста гепатоцитов, ингибитор деацетилазы гистонов, модулятор STAT-3, ингибитор редуктазы HMG CoA, ингибитор гена HSD17B13, 5-HT 2a антагонист рецептора, ингибитор гидролазы, ингибитор индуцируемого гипоксией фактора-2 альфа, агонист IL-10, антагонист IL-17, агонист IL-22, ингибитор котранспортера желчных кислот и натрия в подвздошной кишке, сенсибилизатор инсулина, агонист лиганда инсулина, агонист рецептора инсулина, модулятор интегрина, антагонист интегрина, антагонист интегрина альфа-V/бета-1, антагонист интегрина альфа-V/бета-6, ингибитор киназы 4, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), агонист рецептора IL-6, ингибитор лиганда интерлейкина 17, ингибитор тирозинкиназы Jak2, Jun N-концевой ингибитор киназы-1, Kelch-подобный модулятор ECH-ассоциированного белка 1, ингибитор кетогексокиназы (KHK), стимулятор Klotho beta, ингибитор лейкотриен-A4-гидролазы, ингибитор 5-липоксигеназы, ингибитор липопротеинлипазы, рецептор X печени, стимулятор гена LPL, антагонист рецептора лизофосфатидата-1, ингибитор гомолога 2 лизилоксидазы, обратные агонисты LXR, модулятор маннозного рецептора 1 макрофагов, ингибитор матриксных металлопротеиназ (MMPs), белок MEKK-5 ингибитор киназы, антагонист рецептора-1 MCH, ингибитор мембранной медь-аминоксидазы (VAP-1), ингибитор метионин-аминопептидазы-2, модулятор метил-CpG-связывающего белка 2, антагонист микроРНК-132 (миР-132), ингибитор микроРНК-21 (миР-21), митохондриальный

разобщитель, ингибитор киназы-3 смешанного происхождения, ингибитор белка домена 2 подвижных сперматозоидов, стимулятор основного белка миелина, ингибитор белкового домена 3 NACHT LRR PYD (NLRP3), стимулятор сиртуина NAD-зависимой деацетилазы, ингибитор НАДФН-оксидазы (NOX), ингибитор гена NFE2L2, агонист рецептора 1 никотиновой кислоты, антагонист мю-опиоидного рецептора, стимулятор пуринорецепторов P2Y13, стимулятор фактора 2, связанный с ядерным эритроидом 2, модуляторы ядерных рецепторов, модулятор ядерного транспорта фактора транскрипции, P2X7 модулятор пуринорецепторов, агонист рецептора PACAP типа I, ингибитор ФДЭ-3, ингибитор ФДЭ-4, ингибитор ФДЭ-5, бета-модулятор рецептора PDGF, стимулятор фенилаланингидроксилазы, ингибитор фосфолипазы С, ингибитор фосфодиэфиргидролазы, агонист PPAR-альфа, агонист PPAR-дельта, агонист PPAR-гамма, ингибитор пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибитор гена PNPLA3, гамма-модулятор PPAR, антагонист активируемого протеазой рецептора-2, модулятор протеинкиназы, модулятор гомолога белка NOV, ингибитор гена PTGS2, ингибитор ренина, ингибитор взаимодействия резистин/CAP1 (белок 1, ассоциированный с аденилатциклазой), ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы, ингибитор фермента S-нитрозоглутатионредуктазы (GSNOR), ингибитор натрий-глюкозного транспортера-2, ингибитор сфинголипид-дельта-4-десатуразы DES1, ингибитор фактора транскрипции SREBP, ингибитор STAT-1, ингибитор стеароил-КоА-десатуразы-1, ингибитор STK25, супрессор стимулятора цитокиновой сигнализации-1, супрессор стимулятора цитокиновой сигнализации-3, агонист вкусовых рецепторов 2 типа, стимулятор теломеразы, модулятор гена TERT, ингибитор лиганда TGF бета (TGFB1), антагонист TNF, трансформирующий фактор роста β (TGF-β), активируемая трансформирующим фактором роста β киназа 1 (TAK1), бета-агонист рецептора гормона щитовидной железы, антагонист TLR-4, ингибитор трансглутаминазы, модулятор рецептора тирозинкиназы, модулятор GPCR, модулятор рецептора ядерного гормона, антагонист TLR-9, агонист VDR, модуляторы рецепторов витамина D3, модуляторы WNT или модулятор YAP/TAZ или ингибитор зоналина и их комбинации.

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

- ингибиторы ACE, такие как эналаприл;
- ингибиторы ацетальдегиддегидрогеназы, такие как ADX-629;

- ингибиторы ацетил-КоА карбоксилазы (ACC), такие как NDI-010976 (фирсокостат), DRM-01, гемкабен, GS-834356, PF-05175157, QLT-091382, PF- 05221304;
- ингибиторы ацетил-КоА карбоксилазы / диацилглицерина О ацилтрансферазы 2, такие как PF-07055341;
- агонисты аденозинового рецептора, такие как CF-102 (намоденосон), CF-101 (пиклиденосон), CF-502, CGS21680;
- антагонист рецептора аденозина А3, такой как FM-101;
- агонисты рецептора адипонектина, такие как ADP-355, ADP-399; ALY668-SR;
- антагонист адренергического рецептора, такой как бромкриптин, фентермин, VI- 0521;
- стимуляторы альдегиддегидрогеназы 2, такие как FP-045;
- агонисты рецептора амилина/кальцитонина, такие как KBP-042, KBP-089;
- АМФ-активированные протеинкиназные стимуляторы, такие как С-455, PXL-770, О-304;
- активаторы АМФ-киназы / ингибиторы АТФ-цитратлиазы, такие как бемпедоевая кислота (ETC-1002, ESP-55016);
- АМФ-активированные стимуляторы протеинкиназы / эндотелиальной синтазы оксида азота / НАД-зависимой деацетилазы сиртуина-1, такие как NS-0200 (лейцин + метформин + силденафил);
- агонисты рецепторов андрогенов, такие как LPCN-1144, LPCN-1148, пролекарство тестостерона;
- антагонисты рецептора АТ-1 ангиотензина II, такие как ирбесартан; ингибиторы родственного ангиопоэтину белка-3, такие как вупанорсен (IONIS-ANGPTL3-LRx);
- агонист рецептора Apeline, такой как CB-5064, MBT-2;
- ингибиторы апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот, такие как А-3907;
- модуляторы белка аутофагов, такие как А-2906, GM-90194;
- ингибиторы аутотаксина (эктонуклеотид пирофосфатазы / фосфодиэстеразы 2 (NPP2 или ENPP2)), такие как FP10.47, PAT-505, PAT-048, GLPG-1690, X-165, PF-8380, TJC-0265, TJC-0316, AM-063, BBT-877;
- ингибиторы рецептора тирозинкиназы Axl, такие как бемцентиниб (BGB-324, R- 428);
- стимуляторы белка Bax, такие как CBL-514;
- биоактивные липиды, такие как DS-102;

- модуляторы каннабиноидных рецепторов, такие как намацизумаб (нимацимаб), GWP-42004, REV-200, CRB-4001, INV-101, SCN-002;
- ингибиторы каспаз, такие как эмриказан;
- ингибиторы панкатепсина B, такие как VBY-376;
- ингибиторы панкатепсина, такие как VBY-825;
- антагонист рецептора CCK, такой как проглумид;
- ингибитор гена CCL26, такой как моседипимод, KDDF-201410-10;
- антагонисты хемокинов CCR2/CCR5, такие как BMS-687681, ценикривирок, маравирок, CCX-872, леронлимаб, WXSH-0213;
- антагонисты хемокинов CCR2/CCR5 и агонисты FXR, такие как LJC-242 (тропифексор + цениврivирок);
- антагонисты хемокинов CCR2, такие как пропагерманиум;
- антагонисты рецептора AT-1 хемокина CCR2/ангиотензина II, такие как DMX-200, DMX-250;
- антагонисты хемокинов CCR3, такие как бертилимумаб;
- антагонисты CD3, такие как NI-0401 (форалумаб);
- модуляторы белка домена железа и серы CDGSH, такие как EYP-002;
- ингибитор хитиназы, такой как OATD-01;
- ингибиторы хитотриозидазы 1, такие как OAT-2068;
- стимуляторы хлоридных каналов, такие как кобипростон и лубипростон;
- дельта/эпсилон-ингибиторы казеинкиназы-1 (CK1), такие как PF-05006739;
- ингибитор лиганда фактора роста соединительной ткани, такой как PBI-4050;
- ингибиторы протеин киназы COT, такие как GS-4875, GS-5290;
- антагонисты хемокина CXCR4, такие как AD-214;
- ингибиторы цитохром P450 редуктазы, такие как SNP-630;
- ингибиторы диглицерид-ацилтрансферазы 2 (DGAT2), такие как IONIS-DGAT2Rx, PF-06865571;
- ингибиторы диглицерид-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), такие как GSK-3008356;
- ингибиторы диацилглицерол-O-ацилтрансферазы 1 (DGAT1) / цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), такие как SNP-610;
- ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, такой как видофлудимус;
- ингибиторы дипептидилпептидазы IV, такие как линаглиптин, эвоглиптин;
- ингибиторы лиганда эотаксина, такие как бертилимумаб, CM-101;
- модуляторы белков внеклеточного матрикса, такие как CNX-024;

- агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR), такие как AGN-242266, AGN-242256, ASC-42, EDP-297 (EP-024297), RDX-023, BWL-200, AKN-083, EDP-305, GNF-5120, цилофексор трометамин (GS-9674), HPG-1860, IOT-022, LMB-763, обетихолевая кислота, Px-102, Px-103, M790, M780, M450, M-480, MET-409, MET-642, PX20606, SYHA-1805, вонафексор (EYP-001), TERN-101, TC-100, INT-2228, TQA-3526, ZG-5266, HPD-001, алендронат;
- агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR) / рецептора 1 желчной кислоты, связанного с G-белком (TGR5), такие как INT-767;
- ингибиторы синтазы жирных кислот, такие как TVB-2640, FT-8225;
- ингибиторы фактора роста фибробластов 19 (rhFGF19) / цитохрома P450 (CYP) 7A1, такие как альдафермин (NGM-282);
- модуляторы лиганда фактора роста фибробластов 21 (FGF-21), такие как AP-025, BMS-986171, B-1654, BIO89-100, BOS-580, пегбельфермин (BMS-986036), B-1344, NN-9499;
- агонисты фактора роста фибробластов 21 (FGF-21) / глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), такие как YH-25723 (YH-25724; YH-22241), эфруксифермин (AKR-001);
- агонисты рецептора FGF / бета-стимуляторы Klotho, такие как BFKB-8488A (RG- 7992);
- агонист рецептора 1 свободной жирной кислоты, такой как SCO-267;
- ингибиторы галектина-3, такие как белапектин (GR-MD-02), GB-1107 (Gal-300), GB-1211 (Gal-400), IMT-001;
- агонист альфа-рецептора семейства GDNF, такой как NGM-395;
- агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (GLP1R), такие как ALT-801, AC-3174, лираглутид, котадутид (MEDI-0382), SAR-425899, LY-3305677, HM-15211, YH-25723, YH-GLP1, RPC-8844, PB-718, PF-06882961, семаглутид;
- агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1; оксинтомодулиновый лиганд; агонист рецептора глюкагона, такой как эфинопегдутид;
- коагонист желудочного ингибирующего полипептида / рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GIP/GLP-1), такой как тирзепатид (LY-3298176);
- пегилированный двойной агонист глюкагоноподобного пептида-1 / рецептора глюкагона (GLP-1R/GCGR) длительного действия, такой как DD-01;
- агонист глюкагона / рецептора GLP1, такой как BI-456906, NN-6177;
- антагонисты глюкокортикоидных рецепторов, такие как CORT-118335 (мирикорилант);
- ингибиторы глюкозо-6-фосфат-1-дегидрогеназы, такие как ST001;

- стимулятор глюкокиназы, такой как дорзаглиатин, синоглиатин (RO-5305552);
- агонисты рецептора желчных кислот 1 (TGR5), связанные с G-белком, такие как RDX-009, INT-777, HY-209;
- антагонист рецептора 84, связанного с G-белком, такой как PBI-4547;
- агонист рецептора-119, связанный с G-белком, такой как DA-1241;
- ингибиторы белка теплового шока 47 (HSP47), такие как ND-L02-s0201;
- ингибиторы белка Hedgehog бета-лиганда TGF, такие как Oxy-210;
- ингибиторы гистондеацетилазы / модуляторы STAT-3, такие как SFX-01;
- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, такие как аторвастатин, флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин;
- ингибитор гена HSD17B13, такой как ALN-HSD, ARO-HSD;
- ингибитор гидролазы, такой как ABD-X;
- ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора-2 альфа, такие как PT-2567;
- агонисты IL-10, такие как пег-илодекакин;
- ингибиторы котранспортера натрия и желчных кислот в подвздошной кишке, такие как одевиксибат (A-4250), воликсибат гидрат этанолята калия (SHP-262), GSK2330672, CJ-14199, элобиксибат (A-3309);
- сенсибилизаторы инсулина, такие как KBP-042, аземиглитазон калия (MSDC-0602K), ION-224, MSDC-5514, Px-102, RG-125 (AZD4076), толимидон, VVP-100X, CB-4211, ETI-101;
- инсулиновый лиганд / дц-агонисты рецептора инсулина, такие как ORMD-0801;
- антагонисты интегрина, такие как IDL-2965;
- агонисты рецептора IL-6, такие как KM-2702;
- двойной ингибитор альфа-V/бета-6 и альфа-V/бета-1 интегрина, такой как PLN- 74809;
- ингибитор лиганда интерлейкина 17, такой как нетакимаб;
- ингибитор тирозинкиназы Jak1/2, такой как барицитиниб;
- ингибитор Jun N-концевой киназы-1, такой как CC-90001;
- Kelch-подобный модулятор ECH-ассоциированного белка 1, такой как сульфорафан, стабилизированный альфа-циклодекстрином;
- ингибиторы кетогексокиназы (КНК), такие как PF-06835919, LY-3478045, LY- 3522348;
- бета-Klotho (KLB)-агонисты FGF1c, такие как MK-3655 (NGM-313);
- ингибитор гидролазы лейкотриена A4, такой как LYS-006;

- ингибиторы 5-липоксигеназы, такие как типелукаст (MN-001), эпелеутон (DS-102, AF-102);
- ингибиторы липопротеинлипазы, такие как CAT-2003;
- стимуляторы гена LPL, такие как алипоген типарвовек;
- ингибиторы X-рецептора печени (LXR), такие как PX-665, PX-L603, PX-L493, BMS-852927, T-0901317, GW-3965, SR-9238;
- антагонисты рецептора лизофосфатидата-1, такие как BMT-053011, UD-009 (CP-2090), AR-479, ITMN-10534, BMS-986020, KI-16198;
- ингибиторы гомолога 2 лизилоксидазы, такие как симтузумаб, PXS-5382A (PXS- 5338);
- модуляторы рецептора маннозы макрофагов 1, такие как тилманоцепт-Cy3 (технеций Tc 99m тилманоцепт);
- ингибиторы матричных металлопротеаз, такие как ALS-L1023;
- ингибиторы мембранной медь-содержащей аминоксидазы (VAP-1), такие как TERN-201, TT-01025;
- ингибиторы протеинкиназы МЕКК-5 (ASK-1), такие как CJ-16871, CS-17919, селонсертиб (GS-4997), SRT-015, GS-444217, GST-HG-151, TERN-301;
- антагонисты рецептора-1 MCH, такие как CSTI-100 (ALB-127158);
- семикарбазид-чувствительные ингибиторы аминооксидазы / белка сосудистой адгезии-1 (SSAO/VAP-1), такие как PXS-4728A (BI-1467335);
- ингибиторы метионинаминопептидазы-2, такие как ZGN-1061, ZGN-839, ZN-1345;
- модуляторы метилового CpG-связывающего белка 2, такие как меркаптамин;
- антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MCRA), такие как MT-3995 (апараренон);
- митохондриальные разобщители, такие как 2,4-динитрофенол, HU6, Mito-99-0053;
- ингибиторы киназы-3 смешанного происхождения, такие как URMC-099-C;
- ингибиторы белка 2 домена подвижных сперматозоидов, такие как VB-601;
- стимуляторы основного белка миелина, такие как олезоксим;
- ингибиторы миелопероксидазы, такие как PF-06667272, AZM-198;
- ингибиторы НАДФН-оксидазы, такие как GKT-831, GenKyoTex, APX-311, сетанаксиб;
- агонисты рецептора 1 никотиновой кислоты, такие как ARI-3037MO;
- ингибиторы белка 3 домена PYD NACHT LRR (NLRP3), такие как KDDF-201406-03, NBC-6, IFM-514, JT-194 (JT-349);
- ингибитор гена NFE2L2, такой как GeRP-amiR-144

- модуляторы ядерного транспорта фактора транскрипции, такие как AMTX-100;
- модуляторы ядерных рецепторов, такие как DUR-928 (DV-928);
- антагонисты мю-опиоидных рецепторов, такие как метилналтрексон;
- модуляторы пуринорецепторов P2X7, такие как SGM-1019;
- стимуляторы пуринорецепторов P2Y13, такие как CER-209;
- ингибиторы ФДЭ 3/4, такие как типелукаст (MN-001);
- ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, MSTM-102;
- модуляторы бета-рецептора PDGF, такие как BOT-191, BOT-509;
- ингибиторы пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы, такие как CRV-431 (CPI-432-32), NVP-018, NV-556 (NVP-025);
- стимуляторы фенилаланингидроксилазы, такие как HepaStem;
- ингибитор фосфодиэфиргидролазы, такой как ZSP-1601;
- ингибитор гена PNPLA3, такой как AZD-2693;
- агонисты PPAR, такие как чиглитазар, элафибранор (GFT-505), селаделпар лизин (MBX-8025), R-энантиомер дейтерированного пиоглитазона, пиоглитазон, PXL-065 (DRX-065), сароглитазар, ланифибранор (IVA-337), CHS-131, пемафибрат (K-877), ZG-0588, ZSP-0678, ZSYM-008;
- антагонисты рецептора-2, активируемого протеазой, такие как PZ-235;
- модуляторы протеинкиназы, такие как CNX-014;
- модуляторы гомолога белка NOV, такие как BLR-200;
- ингибиторы гена PTGS2, такие как STP-705, STP-707;
- ингибиторы ренина, такие как PRO-20;
- ингибиторы взаимодействия резистин/CAP1 (белок 1, ассоциированный с аденилатциклазой), такие как DWJ-211;
- модулятор белка Rev, такой как ABX-464;
- ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK), такие как REDX-10178 (REDX-10325), KD-025, RXC-007, TDI-01;
- ингибиторы РНК-полимеразы, такие как рифаксимин;
- ингибиторы фермента нитрозоглутатионредуктазы (GSNOR), такие как SL-891;
- ингибиторы переносчика глюкозы и натрия-2 (SGLT2), такие как ипраглифлозин, ремоглифлозин этабонат, эртуглифлозин, дапаглифлозин, тофоглифлозин, сотаглифлозин;
- ингибиторы переносчика глюкозы и натрия-1/2 (SGLT 1/2), такие как бис(пролинат) ликоглифлозина (LIK-066);

- ингибиторы фактора транскрипции SREBP, такие как CAT-2003, HPN-01, MDV- 4463;
- ингибиторы стеароил-КоА-десатуразы-1, такие как арамхол;
- агонисты вкусовых рецепторов 2 типа, такие как ARD-101;
- бета-агонисты рецепторов гормонов щитовидной железы, такие как ALG-009, ASC-41, CNPT-101101; CNPT-101207, CS-27186, KY-41111, ресметиром (MGL-3196), MGL-3745, TERN-501, VK-2809, HP-515;
- антагонисты TLR-2/TLR-4, такие как VB-201 (CI-201);
- антагонисты TLR-4, такие как JKB-121, JKB-122, налтрексон;
- модуляторы тирозинкиназного рецептора, такие как CNX-025, GFE-2137 (нитазоксанид перепрофилированного назначения);
- антагонисты TLR-9, такие как GNKS-356, AVO-101;
- антагонист TNF, такой как ALF-421;
- модуляторы GPCR, такие как CNX-023;
- модуляторы рецептора ядерного гормона, такие как Px-102;
- агонист VDR, такой как CK-15;
- ингибиторы ксантиноксидазы, такие как ACQT-1127;
- ингибиторы ксантиноксидазы / уратного анионообменника 1 (URAT1), такие как RLBN-1001, RLBN-1127; или
- ингибиторы зонулина, такие как ларазотида ацетат (INN-202).

В некоторых конкретных вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств выбрано из A-4250, AC-3174, ацетилсалициловой кислоты, AK-20, алипогена типарвовека, AMX-342, AN-3015, антител к CXCR3, антител к TAGE, арамхола, ARI-3037MO, ASP-8232, AXA-1125, бертилимумаба, бетаина безводного, BI-1467335, BMS-986036, BMS-986171, BMT-053011, BOT-191, BTT-1023, будесонида, BX-003, CAT-2003, ценикривирока, CBW-511, CER-209, CF-102, CGS21680, CNX-014, CNX-023, CNX-024, CNX-025, кобипростона, колесевелама, дабигатрана этексилата мезилата, дапаглифлозина, DCR-LIV1, дейтерированного пиоглитазона R-энантиомера, 2,4-динитрофенола, DRX-065, DS-102, DUR-928, эдаравона (TTYP-01), EDP-305, элафибранора (GFT-505), эмрикасана, эналаприла, эртуглифлозина, эвоглиптина, F-351, флуастерона (ST-002), FT-4101, GDD-3898, GH-509, GKT-831, GNF-5120, GRI-0621, GR-MD-02, GS-300, GS-4997, GS-9674, GS-4875, GS-5290, HEC-96719, HTD-1801, HS-10356, HSG-4112, HST-202, HST-201, HU-6, гидрохлортиазида, икосабутата (PRC-4016), сложного этилового эфира икосапента, IMM-124-E, INT-767, INV-240, ION-455, IONIS-DGAT2Rx, ипраглифлозина, ирбесарты,

пропагермания, IVA-337, J2H-1702, JKB-121, KB-GE-001, KBLP-004, KBLP-009, KBP-042, KD-025, M790, M780, M450, метформина, силденафила, LB-700, LC-280126, линаглиптина, лираглутида (LJN-452), тропифексора, LM-011, LM-002 (CVI-LM-002), LMB-763, LYN-100, MB-N-008, MBX-8025, MDV-4463, меркаптамина, MGL-3196, MGL-3745, MP-301, MSDC-0602K, намацизумаба, NC-101, NDI-010976, ND-L02-s0201 (BMS-986263), NGM-282, NGM-313, NGM-386, NGM-395, NP-011, NP-135, NP-160, норурсодезоксихолевой кислоты, NV-422, NVP-022, O-304, обетихолевой кислоты (OCA), 25HC3S, олеоксима, PAT-505, PAT-048, пег-илодекакина, пиоглитазона, пирфенидона, PRI-724, PX20606, Px-102, PX-L603, PX-L493, PXS-4728A, PZ-235, PZH-2109, RCYM-001, RDX-009, ремоглифлозина этабоната, RG-125 (AZD4076), RPI-005, RPI-500, S-723595, сароглитазара, SBP-301, семаглутида, SH-2442, SHC-028, SHC-023, симтузумаба, солитромицина, сотаглифлозина, статинов (аторвастатин, флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин), TCM-606F, TEV-45478, TQA-3526, TQA-3563, типелуката (MN-001), TLY-012, TRX-318, TVB-2640, TXR-611, TXR-612, TS-20004, UD-009, UN-03, урсодеоксихолевой кислоты, VBY-376, VBY-825, VK-2809, висмодегиба, воликсибата этанолята калия гидрата (SHP-626), VVP-100X, WAV-301, WNT-974, WXSH-0038, WXSH-0078, XEN-103, XRx-117, XTYW-003, XW-003, XW-004, XZP-5610, ZGN-839, ZG-5216, ZSYM-008 или ZYSM-007.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению комбинируют с одним или более терапевтическими средствами, выбранными из средства против ожирения, включая, помимо прочего, пептид YY или его аналог, агонист рецептора нейропептида Y типа 2 (NPYR2), агонист NPYR1, антагонист NPYR5, антагонист каннабиноидного рецептора типа 1 (CB1 R), ингибитор липазы (*например*, орлистат), проостровковый пептид человека (HIP), агонист меланокортинового рецептора 4 (*например*, сетмеланотид), антагонист рецептора меланинконцентрирующего гормона 1, агонист фамесоидного X-рецептора (FXR) (*например*, обетихолевая кислота), ингибитор апоптотической сигнал-регулирующей киназы (ASK-1), зонисамид, фентермин (отдельно или в комбинации с топираматом), ингибитор обратного захвата норэпинефрина/дофамина (*например*, бупропион), антагонист опиоидных рецепторов (*например*, налтрексон), комбинацию ингибитора обратного захвата норэпинефрина/дофамина и антагониста опиоидных рецепторов (*например*, комбинация бупропиона и налтрексона), аналог GDF-15, сибутрамин, агонист холецистокинина, амилин и его аналоги (*например*, прамлинтид), лептин и его аналоги (*например*, метролептин), серотонинергический агент (*например*, лоркасерин), ингибитор метионинаминопептидазы 2 (MetAP2) (*например*, белокраниб или ZGN-1061),

фендиметразин, диэтилпропион, бензфетамин, ингибитор SGLT2 (*например*, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозин этабонат, ремоглифлозин этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLT1, двойной ингибитор SGLT2/SGLT1, модулятор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), активатор АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK), биотин, модулятор рецептора MAS или агонист рецептора глюкагона (отдельно или в комбинации с другим агонистом GLP-1R, *например*, лираглутидом, эксенатидом, дулаглутидом, альбиглутидом, ликсисенатидом или семаглутид), сенсибилизатор инсулина, такой как тиазолидиндионы (TZD), агонист альфа-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (PPARα), рыбий жир, ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), антагонист трансформирующего фактора роста бета (TGFβ), агонист альфа-подобного рецептора семейства GDNF (GFRAL), агонист рецептора меланокортина-4 (MC4R), включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных средств и фармацевтически приемлемые сольваты указанных средств и солей.

## VII. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли применимы в способе лечения и/или профилактики заболевания или состояния, опосредованного GLP-1R. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики заболевания или состояния, опосредованного GLP-1R, включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют желаемые свойства, включая, например, преимущественные фармакокинетические свойства, физико-химические свойства, такие как свойства печеночного захвата и/или характеристики ингибирования белка-переносчика солей желчных кислот (BSEP). В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют желаемые фармакокинетические свойства, такие как длительное воздействие и/или более высокая пероральная биодоступность при пероральном введении препарата. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют желаемые свойства печеночного захвата, такие как сниженный транспортер-опосредованный печеночный захват. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению демонстрируют желательное ингибирование BSEP.

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

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

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

фиброзной дистрофии органов за счет форсированного накопления липидов и особенно триглицеридов и последующей активации путей профиброза, ожирения и метаболического синдрома (объединенных условий дислипидемии, сахарного диабета и аномально высокого индекса массы тела), острого инфаркта миокарда, острого инсульта, тромбоза, возникающего как конечный этап хронического обструктивного атеросклероза, персистирующих инфекций внутриклеточными бактериями или паразитарными простейшими, незлокачественных гиперпролиферативных расстройств, злокачественных гиперпролиферативных расстройств, аденокарциномы толстой кишки и гепатоцеллюлярной карциномы, например, стеатоза печени и связанных с ним синдромов, печеночной недостаточности или нарушения функции печени в результате хронических заболеваний печени или хирургической резекции печени, инфекции гепатита B, инфекции гепатита C и/или холестатических и фиброзных явлений, связанных с алкогольным циррозом печени или вирусными формами гепатита, сахарного диабета I типа, предиабета, идиопатического диабета I типа, латентного аутоиммунного диабета, сахарного диабета зрелого возраста у молодых людей, диабета с ранним началом, диабета, связанного с недоеданием, гестационного диабета, гипергликемии, инсулинорезистентности, инсулинорезистентности печени, нарушения толерантности к глюкозе, диабетической невропатии, диабетической нефропатии, заболевания почек, диабетической ретинопатии, дисфункции адипоцитов, отложения висцерального жира, ожирения, расстройств пищевого поведения, апноэ во сне, увеличения массы тела, тяги к сахару, дислипидемии, гиперинсулинемии, застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, геморрагического инсульта, ишемического инсульта, черепно-мозговой травмы, легочной гипертензии, рестеноза после ангиопластики, перемежающейся хромоты, липемии после приема пищи, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, гипертрофии левого желудочка, болезни Паркинсона, заболеваний периферических артерий, дегенерации желтого пятна, катаракты, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, метаболического синдрома, стенокардии, предменструального синдрома, тромбоза, атеросклероза, нарушения метаболизма глюкозы или рестеноза сосудов.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, для профилактического и посттравматического лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый инфаркт миокарда, инфаркт, острый инсульт или тромбоз, развившихся в результате хронического обструктивного атеросклероза. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний включает введение соединений формулы (I) нуждающемуся в этом субъекту.

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

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

Кроме того, состояния и заболевания, возникающие в результате хронической жировой и фиброзной дегенерации органов из-за усиленного накопления липидов и/или триглицеридов и последующей активации профибротических путей, также можно предотвратить и/или лечить путем введения соединений или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Такие состояния и заболевания могут включать

НАСГ и хронические холестатические состояния печени, гломерулосклероз и диабетическую нефропатию в почках, дегенерацию желтого пятна и диабетическую ретинопатию в глазу и нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера в головном мозге или диабетические невропатии в головном мозге или периферической нервной системе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или предупреждения состояний и заболеваний, возникающих в результате хронической жировой и фиброзной дегенерации органов вследствие усиленного накопления липидов и/или триглицеридов и последующей активации профибротических путей, включает введение соединений формулы (I) нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или предупреждения состояний и заболеваний, возникающих в результате хронической жировой и фиброзной дегенерации органов вследствие усиленного накопления липидов и/или триглицеридов и последующей активации профибротических путей, включает введение соединений формулы (I) нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики НАСГ включает введение соединений формулы (I) нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления способ лечения и/или профилактики НАСГ включает введение соединений формулы (I) нуждающемуся в этом субъекту.

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

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

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

## VIII. ПРИМЕРЫ

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

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

Во время любого из процессов получения рассматриваемых соединений может быть желательным защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из рассматриваемых молекул. Это можно обеспечить с помощью традиционных защитных групп, описанных в стандартных работах, таких как T. W. Greene and P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis,», 4th ed., Wiley, New York 2006. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

В настоящем документе ниже будут описаны примеры химических соединений, используемых в способах вариантов осуществления, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Специалистам в данной области техники понятно, что для получения различных соединений в контексте данного документа исходные материалы предпочтительно выбирать так, чтобы в конечном итоге должным образом происходил перенос необходимых заместителей в ходе схемы реакции с защитой или без нее, чтобы получить необходимый продукт. В качестве альтернативы может быть желательным использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно провести по реакционной схеме и заменить, при необходимости, желаемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области поймет, что трансформации, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, совместимом с

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

В примерах, представленных в настоящем документе, описан синтез соединений, описанных в настоящем документе, а также промежуточных соединений, используемых для получения соединений. Следует понимать, что можно комбинировать отдельные стадии, описанные в настоящем документе. Также следует понимать, что можно комбинировать отдельные партии соединения и затем использовать их на следующей стадии синтеза.

В представленном ниже описании примеров описаны конкретные варианты осуществления. Эти варианты осуществления описаны достаточно подробно, чтобы дать возможность специалистам в данной области реализовать на практике определенные варианты осуществления настоящего описания. Можно использовать другие варианты осуществления и вносить логические и другие изменения, не выходя за рамки объема описания. Варианты осуществления также направлены на процессы и промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Таким образом, подразумевается, что нижеприведенное описание не ограничивает объем настоящего описания.

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

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

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

**Сокращения**

В описании экспериментальных подробностей использованы определенные сокращения и акронимы. Несмотря на то, что большинство из них понятны специалисту в данной области, в таблице 1 приведен список многих из данных сокращений и акронимов.

**Таблица 1. Перечень аббревиатур и сокращений**

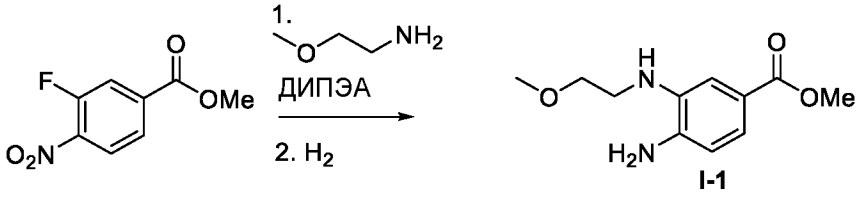
| **Сокращение** | **Значение** |
|---|---|
| Ac | ацетат |
| AcOH | уксусная кислота |
| ACN | ацетонитрил |
| AmPhos | ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин |
| Водн. | водный |
| Bn | бензил |
| Bpin | (пинаколато)бор |
| $B_2Pin_2$ | бис(пинаколато)дибор |
| Bu | бутил |
| Bz | бензоил |
| BzCl | бензоилхлорид |
| cataCXium® A Pd G3 | мезилат[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) |
| CAN | нитрат аммония церия |
| CDI | 1,1'-карбонилдиимидазол |
| DBA | дибензалацетон |
| ДБУ | 1,8-диазабицикло[5, 4. 0]ундец-7-ен |
| ДХМ | дихлорметан |
| ДХЭ | дихлорэтан |
| DEA | диэтиламин |
| Деоксофтор | бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид |
| ДИПЭА | диизопропилэтиламин |
| DMAP | 4-диметиламинопиридин |
| DME | диметоксиэтан |
| DMEM | среда Игла, модифицированная по Дульбекко |
| ДМФА | диметилформамид |
| ДМСО | диметилсульфоксид |
| dppf | 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин) |
| EDCI | *N*-(3-диметиламинопропил)-*N*'-этилкарбодиимида гидрохлорид |
| ЭР/МС | масс-спектрометрия с электронным распылением |

| **Сокращение** | **Значение** |
|---|---|
| Et | этил |
| FBS | эмбриональная бычья сыворотка |
| HATU | 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат |
| IPA | изопропанол |
| JohnPhos | (2-бифенил)ди-*трет*-бутилфосфин |
| KOtBu | трет-бутоксид калия |
| ЖХ | жидкостная хроматография |
| ЖХМС | жидкостная хроматография — масс-спектрометрия |
| MCPBA | мета-хлорпербензойная кислота |
| Me | метил |
| m/z | отношение массы к заряду |
| МС или мс | масс-спектр |
| NMP | *N*-метил-2-пирролидон |
| OTs | тозилат, п-толуолсульфонат |
| OTf | трифлат, трифторметансульфонат |
| Pd Rockphos G3 | [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3-метокси-6-метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2-аминобифенил)]палладия(II)метансульфонат |
| Ph | фенил |
| $Ph_3P$ | трифенилфосфин |
| pin | пинакол |
| ПО | через рот/перорально |
| Pyr | пиридин |
| RBF | круглодонная колба |
| ОФ-ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой |
| КТ/к.т. | комнатная температура |
| СФХ | сверхкритическая жидкостная хроматография |
| tBuXPhos Pd G3 | [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат |
| TEA | триэтиламин |
| ТФУ | трифторуксусная кислота |
| ТГФ | тетрагидрофуран |
| ТСХ | тонкослойная хроматография |
| Ts | 4-толуолсульфонил |

| Сокращение | Значение |
|---|---|
| XPhos Pd G2 | хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) |
| δ | частей на миллион относительно остаточного пика растворителя |
| δ | частей на миллион относительно остаточного пика растворителя |
| | |
| | |

## A. СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

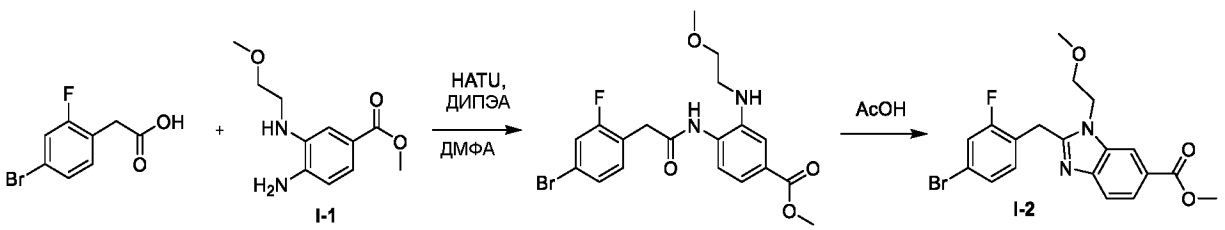
**Получение промежуточного соединения I-1**




I-1

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

**Получение промежуточного соединения I-2**



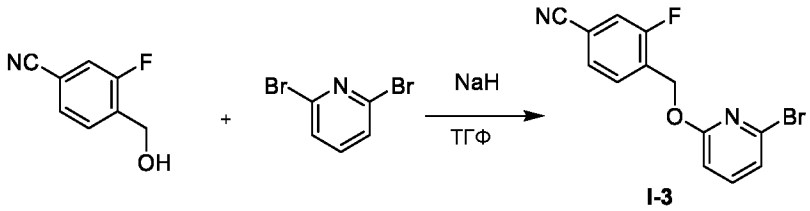

I-2

**Метил-4-{[2-(4-бром-2-фторфенил)ацетил]амино}-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат**: К раствору 2-(4-бром-2-фторфенил) уксусной кислоты (1,00 г, 4,29 ммоль) в DMF (20,0 мл) добавляли метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат

(1,18 г, 5, 28 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N*, *N*, *H'*, *H'*-тетраметилурония гексафторфосфат (1,96 г, 5,15 ммоль), а затем *N*, *N*-диизопропилэтиламин (3,74 мл, 21,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали под вакуумом, остаток растворяли в EtOAc и промывали водой (1x) и солевым раствором (1x). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток использовали без дополнительной очистки, предполагая полную конверсию: ЭР/МС m/z: 441,2 ($M+H^+$).

**Метил-2-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-2)**. Неочищенный продукт из предыдущей стадии, метил-4-{[2-(4-бром-2-фторфенил)ацетил]амино}-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (1,89 г, 4,29 ммоль) растворяли в AcOH (40,0 мл) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* и неочищенный остаток обрабатывали ДХМ и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (2x). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЭР/МС m/z: 421,9 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-3**

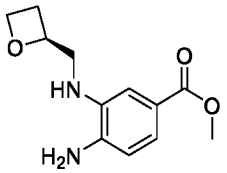



I-3

**4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-3)**: К высушенному 100 мл RBF добавляли 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (2 г, 13,2 ммоль). Материал растворяли в сухом THF (20 мл) в атмосфере азота при 0°C. Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,507 г, 13,2 ммоль) добавляли одной порцией и смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C в атмосфере $N_2$. Впоследствии добавляли 2,6-дибромпиридин (3,13 г, 13, 2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили EtOAc (100 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения I-6: ЭР/МС: 307,058

(M+H$^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,72–7. 63 (м, 1H), 7,52–7, 46 (м, 2H), 7,41 (дд, *J* = 9,2, 1,5 Гц, 1H), 7,14 (дд, *J* = 7,5, 0,7 Гц, 1H), 6,79 (дд, *J* = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 5,50 (т, *J* = 0,9 Гц, 2H).

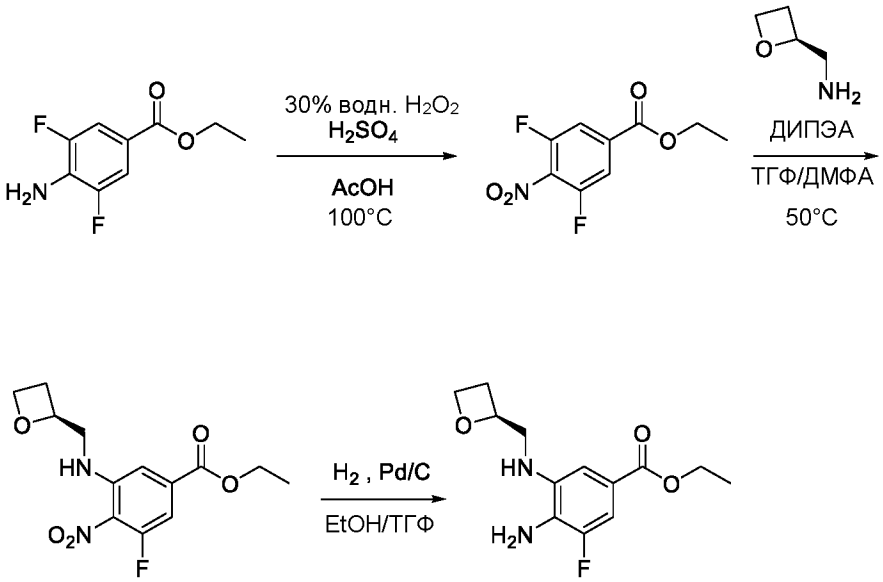
**Получение промежуточного соединения I-4**




**I-4**

**Метил-(S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (I-4).** Метил-(S)-4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат получали по способу промежуточного соединения **I-1**, заменяя (S)-оксетан-2-илметанамин 2-метоксиэтиламином. ЭР/МС: 237,2 (M+H$^+$).

**Получение промежуточного соединения I-5**




**I-5**

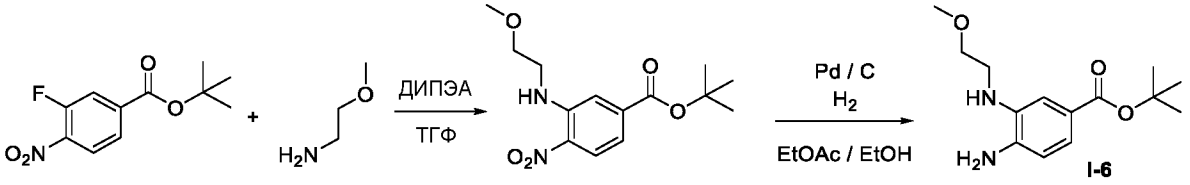
**Этил-3,5-дифтор-4-нитробензоат:** Этил-4-амино-3,5-дифторбензоат (5,00 г, 24,9 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (50,0 мл) и последовательно добавляли серную кислоту (12,1 М, 2,05 мл, 24,9 ммоль) и перекись водорода (30% водный раствор, 46,7 мл, 74,6 ммоль). Смесь нагревали до 100 °C в течение 1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

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

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

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

**Получение промежуточного соединения I-6**

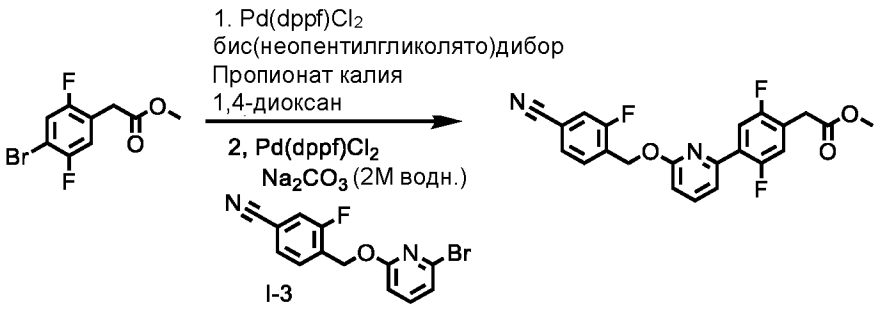


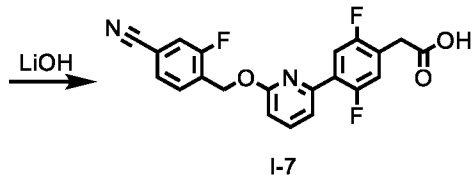

**Трет-бутил-3-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоат**: В круглодонную колбу 500 мл добавляли трет-бутил-3-фтор-4-нитробензоат (10 г, 41,5 ммоль). Материал растворяли в THF (150 мл) и добавляли 2-метоксиэтанамин (7,2 мл, 82,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (21,7 мл, 124 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. После этого смесь концентрировали для удаления большей части THF и неочищенный материал растворяли в EtOAc (400 мл). Органические слои промывали 50%

$NH_4Cl$ (2 x 100 мл) и солевым раствором (1x 50 мл). Затем органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки: ЭР/МС: 297,1 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,21 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 3,72 (дд, J = 5,8, 4,8 Гц, 2H), 3,57 (к, J = 5,2 Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,62 (с, 9H).

**Трет-бутил-4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-6)**: В круглодонную колбу 1 л добавляли трет-бутил-3-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоат (13 г, 43,9 ммоль), этанол (100 мл) и EtOAc (50 мл). Смесь перемешивали и обрабатывали ультразвуком до растворения всех материалов. Азот барботировали через смесь в течение 5 минут, а затем добавляли палладий на угле (10% мас., 2,33 г, 2,19 ммоль). Водород барботировали через смесь в течение 5 минут и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Затем азот барботировали через колбу в течение 10 минут, а затем смесь фильтровали через целит для удаления катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и использовали без дополнительной очистки: ЭР/МС: 267,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-7**



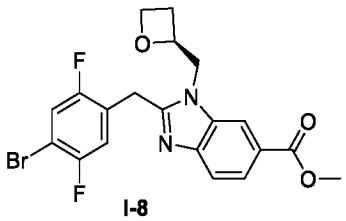

I-7

**Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)ацетат:** Суспензию метил-2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетата (10,5 г, 39,6 ммоль), бис(неопентилгликолато)дибора (17,9 г, 79,2 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II);$PdCl_2$(dppf) (2,94 г, 3,96 ммоль) и пропионата калия (15,6 г, 139 ммоль) в диоксане (50 мл) дегазировали Ar в течение 20 мин. Смесь герметизировали и нагревали при 100°C в течение 2 часов. Добавляли

карбонат натрия (2,0 М, 39,6 мл, 79,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); $PdCl_2$(dppf) (1,47 г, 1,98 ммоль) и **I-3** (14 г, 45,6 ммоль), смесь дегазировали в течение 10 мин Ar, затем герметизировали и нагревали при 100°C в течение 1 часа. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия и хроматографировали (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке продукта: ЭР/МС: 413,2 ($M+H^+$).

**2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)уксусная кислота (I-7).** Раствор метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)ацетата (12,5 г, 30,3 ммоль) и гидроксида лития (0,2 М, 19,7 мл, 39,4 ммоль) в $CH_3CN$ (50 мл) нагревали при 50°C в течение 2 часов. Смесь подкисляли 1 н гидрохлорида до pH = 6–7. Материал извлекали и фильтровали фильтрующей воронкой. Твердое вещество промывали водой и сушили в течение ночи с получением продукта: ЭР/МС: 399,2 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,83–7,77 (м, 1H), 7,78–7,65 (м, 2H), 7,64–7,59 (м, 2H), 7,58–7,51 (м, 1H), 7,26–7,14 (м, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,73 (д, J = 1,2 Гц, 2H).

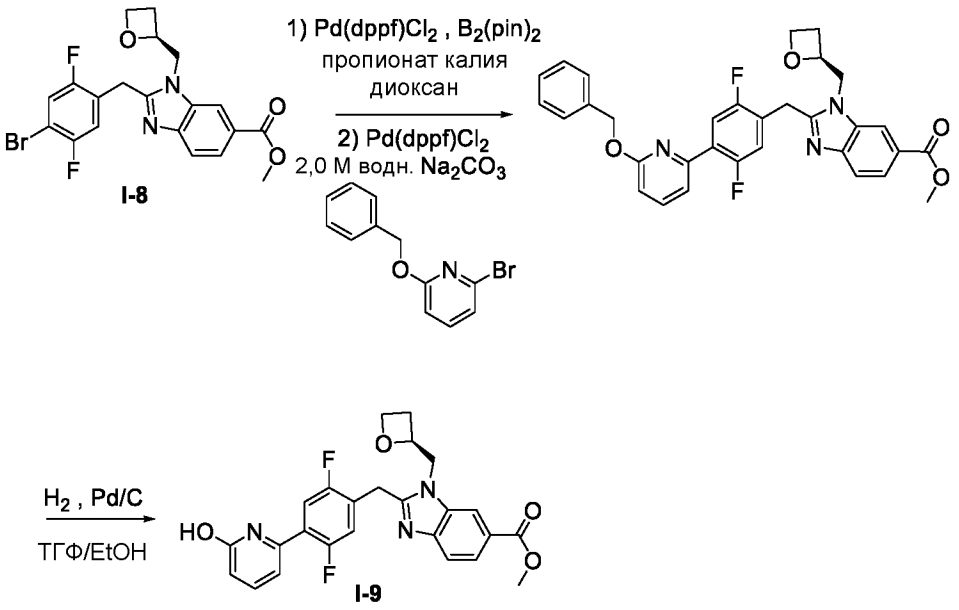
**Получение промежуточного соединения I-8**




I-8

**Метил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-8).** Метил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали в соответствии с процедурой промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-4** на **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил) уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 451,0, 453,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-9**

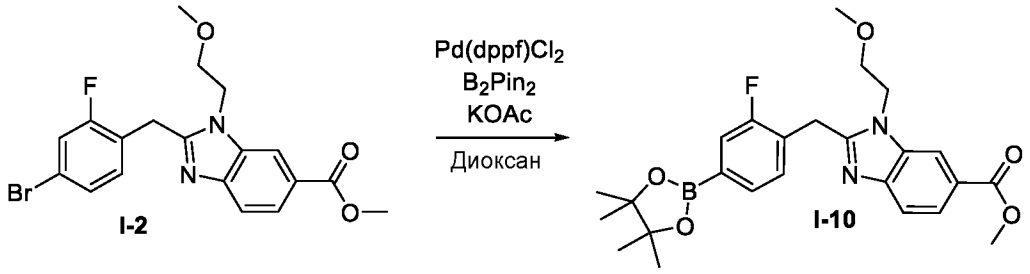



**Метил-(S)-2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** Метил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-8**) (450 мг, 0,997 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (74,0 мг, 0,100 ммоль), пропионат калия (336 мг, 2,99 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (304 мг, 2,99 моль) растворяли в 1,4-диоксане (4,00 мл) и смесь барботировали аргоном в течение 5 минут. Затем смесь нагревали до 110°C в течение одного часа. По прошествии этого времени наблюдалось полное превращение в промежуточный боронатный эфир. Смесь охлаждали до к. т. и добавляли водный карбонат натрия (2,0 М, 0,997 мл, 1,99 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли 2-(бензилокси)-6-бромпиридин (290 мг, 1,10 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (37,0 мг, 0,050 ммоль) и смесь нагревали до 90°C в течение 1 час. Затем смесь загружали непосредственно на $SiO_2$ для очистки с нормально-фазовой колоночной хроматографией (элюент: EtOAc/градиент $CH_2Cl_2$), что обеспечило желаемый продукт. ЭР/МС: 556,2 ($M+H^+$).

**Метил-(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-9):** Метил-(S)-2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (426,0 мг, 0,767 ммоль) растворяли в этаноле (6,0 мл) и тетрагидрофуране (3,0 мл) и раствор барботировали азотом в течение 5 минут. Затем добавляли Pd/C (408 мг, 0,383 ммоль) и барботировали азотом через суспензию в течение дополнительных 5 минут. Затем водород барботировали через раствор в течение 5 минут

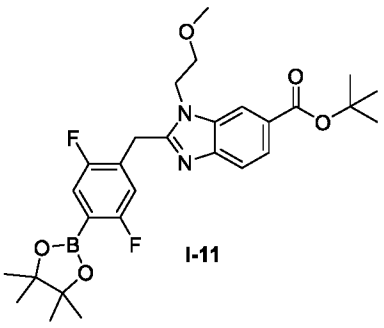
перед установкой реакции в атмосфере водорода баллона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого суспензию фильтровали через целит, промывали EtOAc (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением метил-(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (**I-9**). ЭР/МС: 466,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-10**




**Метил-2-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-10).** Во флакон добавляли метил-2-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (**I-2**) (200 мг, 0,475 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (145 мг, 0,570 ммоль), (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (33,6 мг, 0,0475 ммоль) и ацетат калия (0,140 г, 1,42 ммоль). Затем добавляли 1,4-диоксан (4,80 мл) и смесь нагревали до 100 °C в течение 24 ч. Смесь фильтровали через целит, элюируя ДХМ и концентрировали фильтрат *под вакуумом*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением метил-2-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (I-10). ЭР/МС m/z: 469,4 ($M+H^+$).

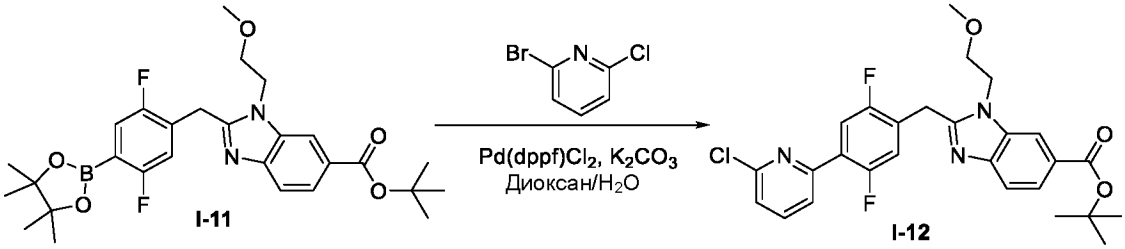
**Получение промежуточного соединения I-11**




**Трет-бутил-2-(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-11).** *трет-*

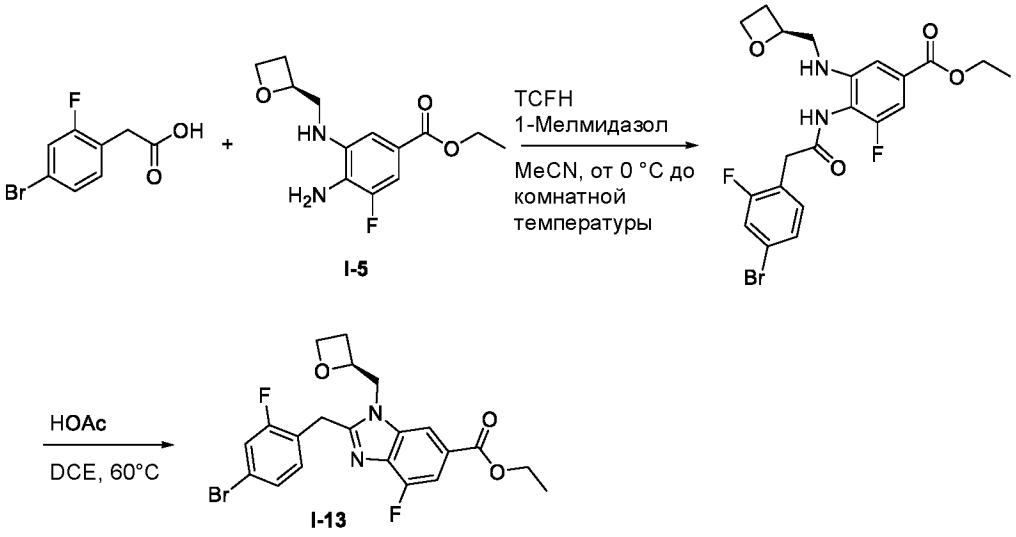
Бутил-2-(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали по способу промежуточного соединения **I-10**, заменяя 2-(4-бром-2,5-дифторфенил) уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил) уксусную кислоту и трет-бутил-4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (**I-6**) на метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат. ЭР/МС: 529,3 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d^6$) δ 8,13 (с, 1H), 7,74 (дд, $J$ = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,56 (д, $J$ = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, $J$ = 9,3, 4,6 Гц, 1H), 7,17 (дд, $J$ = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 4,54 (т, $J$ = 5,1 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,65 (т, $J$ = 5,1 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 1,57 (с, 9H), 1,31 (с, 12H).

**Получение промежуточного соединения I-12**




**Трет-бутил-2-[[4-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)-1,3-бензодиазол-5-карбоксилат (I-12):** трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)-1,3-бензодиазол-5-карбоксилат (**I-11**) (30,0 г, 56,7 ммоль, 1,00 эквивалент) и 2-бром-6-хлорпиридин (14,2 г, 73,8 ммоль, 1,30 эквивалент) растворяли в 1,4-диоксане (600 мл) и $H_2O$ (60 мл). К раствору добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (4,15 г, 5,68 ммоль, 0,1 эквивалент) и $K_2CO_3$ (15,7 г, 114 ммоль, 2,0 эквивалента). Полученный раствор нагревали до 90 °C в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным эфиром / EtOAc (2 / 1) с получением *трет*-бутил-2-[[4-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)-1,3-бензодиазол-5-карбоксилата (**I-12**). ЭР/МС: 513,8 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d^6$) δ 8,14 (с, 1H), 8,02 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,78–7,69 (м, 2H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 4,58 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,68 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 1,58 (с, 9H).

**Получение промежуточного соединения I-13**

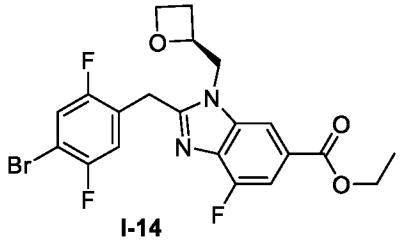



**Этил-(S)-4-(2-(4-бром-2-фторфенил)ацетамидо)-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат**: Раствор **I-5** (500 мг, 1,86 ммоль) и 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусной кислоты (521 мг, 2,24 ммоль) в MeCN (9,0 мл) охлаждали до 0 °C, добавляли 1-метилимидазол (765 мг, 0,74 мл, 9,32 ммоль), а затем *N,N,N',N'*-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (732 мг, 2,61 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Неочищенную смесь концентрировали *под вакуумом*, затем разделяли между водой и EtOAc. Органический слой выделяли и промывали дополнительной частью воды и затем солевым раствором. Выделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением этил(S)-4-(2-(4-бром-2-фторфенил)ацетамидо)-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата. ЭР/МС: 483,0, 485,0 $[M+H]^+$.

**Этил-(S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-13):** К раствору этил(S)-4-(2-(4-бром-2-фторфенил)ацетамидо)-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (530 мг, 1,10 ммоль) в DCE (12,0 мл) добавляли уксусную кислоту (1,88 мл, 32,9 ммоль). Смесь нагревали до 60°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали и распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой выделяли и высушивали над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией, концентрировали *под вакуумом* и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением этил(S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-4-

фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата **(I-13)**. ЭР/МС: 465,0, 467,0 $[M+H]^+$.

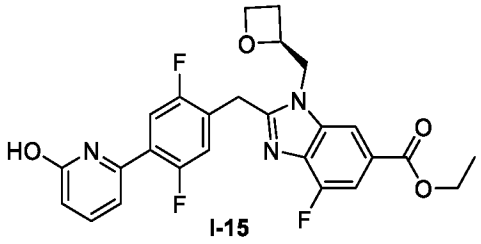
**Получение промежуточного соединения I-14**




I-14

**Этил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-14).** Этил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-13**, заменяя 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил) уксусную кислоту. ЭР/МС: 483,0, 485,0 $(M+H^+)$.

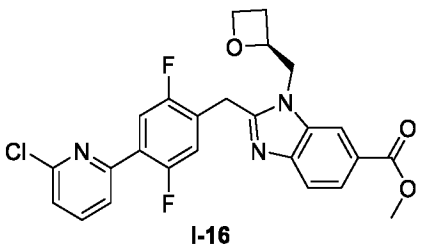
**Получение промежуточного соединения I-15**




I-15

**Этил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-15).** Этил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-9**, заменяя **I-14** на **I-8**. ЭР/МС: 498,2 $(M+H^+)$.

**Получение промежуточного соединения I-16**

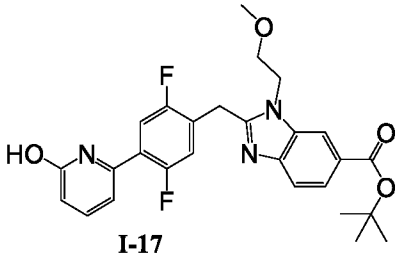



I-16

**Метил-(S)-2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-16).** Метил (S)-2-(4-(6-хлорпиридин-

2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-12**, заменяя **I-4** на **I-6**. ЭР/МС: 484,0 ($M+H^+$).

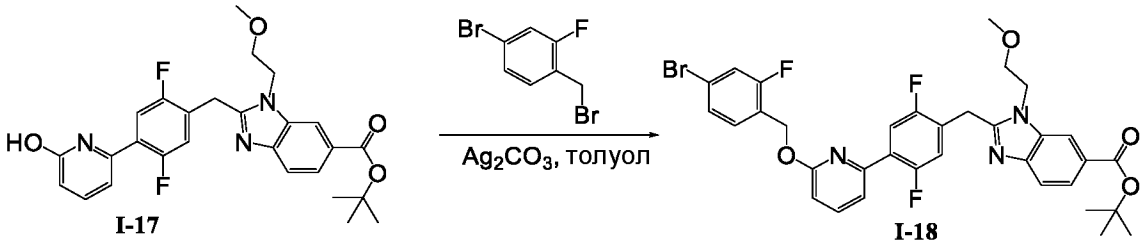
**Получение промежуточного соединения 17:**



**I-17**

**Трет-бутил-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-17).** Трет-бутил-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-9**, заменяя трет-бутил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (полученный способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту) **I-6** на **I-1**. ЭР/МС: 496,9 ($M+H^+$).

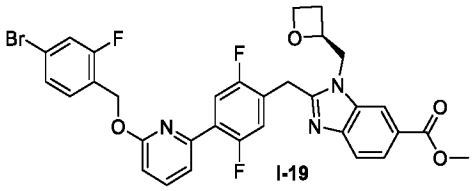
**Получение промежуточного соединения I-18**




**I-17** **I-18**

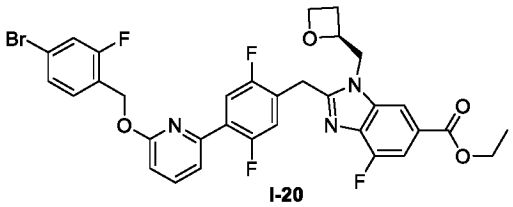
**Трет-бутил-2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-18):** К раствору *трет*-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (**I-17**) (500 мг, 1,0 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол (406 мг, 1,5 ммоль) и карбонат серебра (835 мг, 3 ммоль). Раствор перемешивали при 70°С в течение 8 часов, охлаждали и фильтровали. Раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат **(I-18)**: ЭР/МС: 683,2, 684,1 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-19**



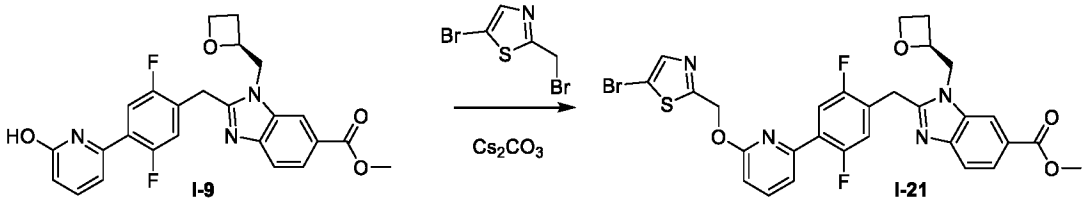

**Метил(S)-2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-19).** Метил(S)-2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2--ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, как описано для промежуточного соединения **I-18**, заменяя **I-9** на **I-17**. ЭР/МС: 652,3 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-20**




**Этил(S)-2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-20).** Этил(S)-2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-18**, заменяя **I-15** на **I-17**. ЭР/МС: 684,2 ($M+H^+$).

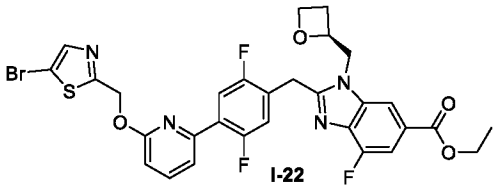
**Получение промежуточного соединения I-21**




**Метил(S)-2-(4-(6-((5-бромтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-21).** К раствору метил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (**I-9**) (500 мг, 1,07 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли карбонат цезия (560 мг, 1,72 ммоль) и 5-бром-2-(бромметил)тиазол (290 мг, 1,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50 °C. После завершения неочищенную реакционную смесь фильтровали через целит, промывали

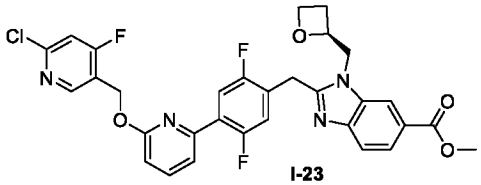
ДХМ. Фильтрат концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением метил(S)-2-(4-(6-((5-бромтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата **(I-21)**. ЭР/МС: 643,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-22**



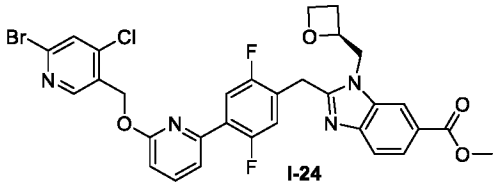

**Этил(S)-2-(4-(6-((5-бромтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-22).** Этил(S)-2-(4-(6-((5-бромтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя **I-15** на **I-17**. ЭР/МС: 673,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-23**




**Метил(S)-2-(4-(6-((6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-23).** Метил(S)-2-(4-(6-((6-хлор-4-фторпиридин-3-ил) метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-19**, заменяя 5-(бромметил)-2-хлор-4-фторпиридин на 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол. ЭР/МС: 609,2 ($M+H^+$).

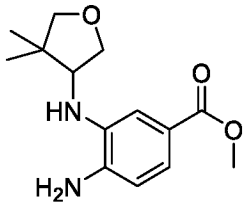
**Получение промежуточного соединения I-24**




**Метил(S)-2-(4-(6-((6-бром-4-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-24).**

Метил(S)-2-(4-(6-((6-бром-4-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-19**, заменяя 2-бром-5-(бромметил)-4-хлорпиридин на 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол. ЭР/МС: 654,0, 656,0 ($M+H^+$).

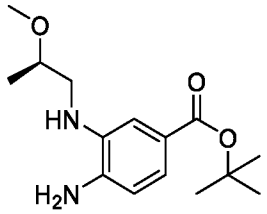
**Получение промежуточного соединения I-25**




**I-25**

**Метил-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-25).** Метил-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя (±)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амин на 2-метоксиэтиламин, следующим образом: к раствору метил-3-фтор-4-нитробензоата (3,94 г, 19,8 ммоль) и 4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида (3,00 г, 19,8 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере аргона добавляли ДИПЭА (17,2 мл, 98,9 ммоль). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником при 80 °C в течение 3 дней. Смесь концентрировали в вакууме и распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали дополнительным EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток повторно растворяли в EtOH (52 мл) и тетрагидрофуране (26 мл) в атмосфере аргона, затем 10% палладия на угле (2,1 г, 1,98 ммоль). Смесь циклировали между аргоном и вакуумом, затем помещали в атмосферу водорода и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент EtOAc/гексан) с получением метил-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоата (промежуточное соединение **I-25**). ЭР/МС: 265,2 ($M+H^+$).

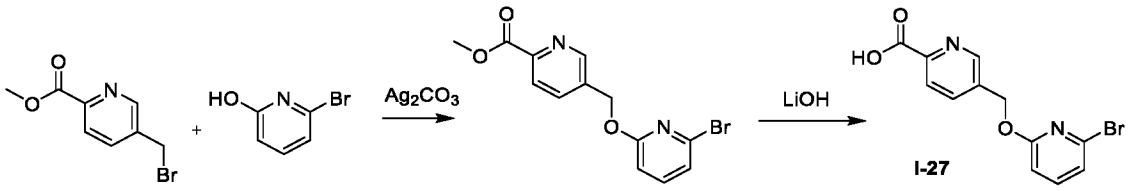
**Получение промежуточного соединения I-26**



I-26

**Трет-бутил(R)-4-амино-3-((2-метоксипропил)амино)бензоат (I-26).** Трет-бутил(R)-4-амино-3-((2-метоксипропил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-6**, заменяя (R)-2-метоксипропан-1-амин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 281,1 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-27**

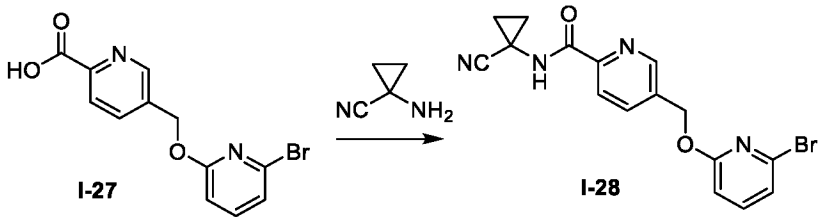


I-27

**Метил-5-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)пиколинат.** К раствору 6-бромпиридин-2-ола (3,00 г, 17 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли карбонат серебра (10,2 г, 37 ммоль) и метил-5-(бромметил)пиридин-2-карбоксилат (5,00 г, 22 ммоль) и полученную смесь нагревали до 60 °C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 325,2 ($M+H^+$).

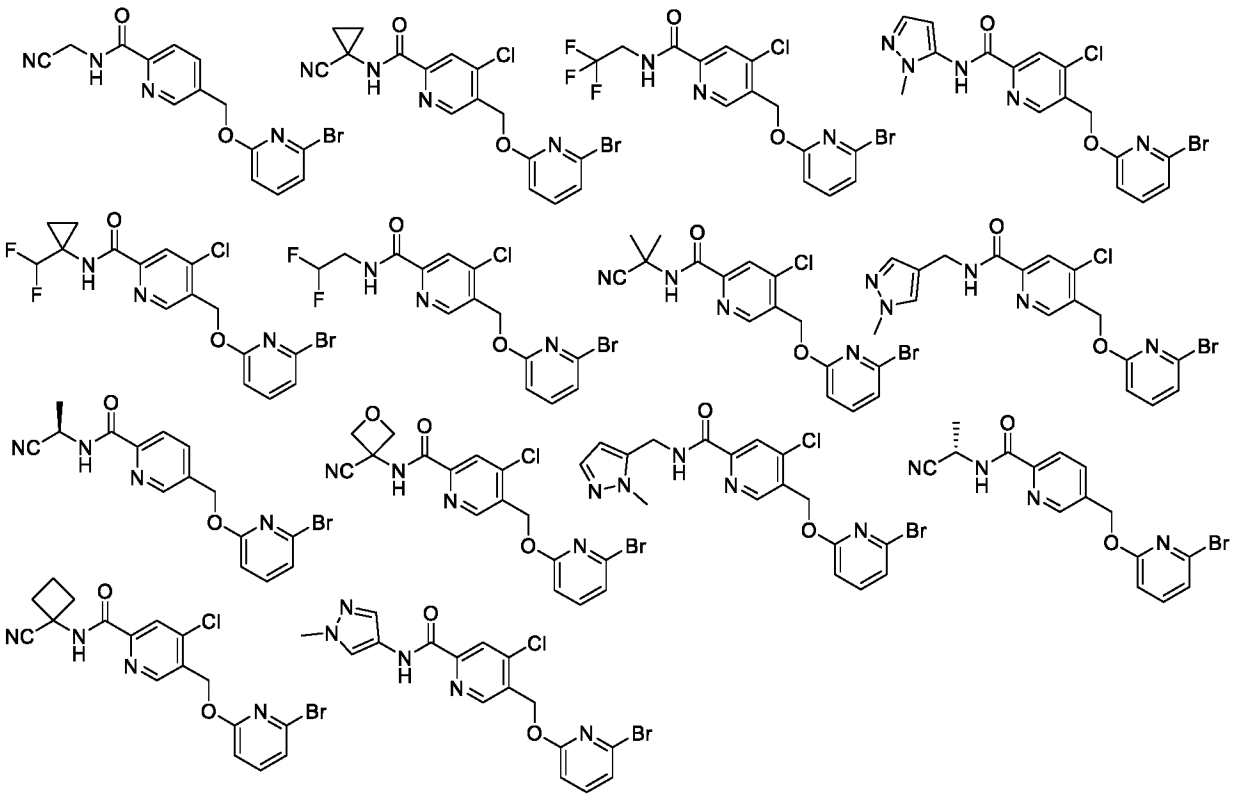
**5-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)пиколиновая кислота (I-27).** К раствору метил-5-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)пиколината (5,57 г, 17 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли гидроксид лития (2,17 г, 51,7 ммоль) в виде раствора в воде (25 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. pH доводили до ~6 с помощью 1 н. HCl, после чего реакционную смесь разводили EtOAc (200 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением **5-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)пиколиновой кислоты (I-27)** без дополнительной очистки. ЭР/МС: 309,1 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-28**

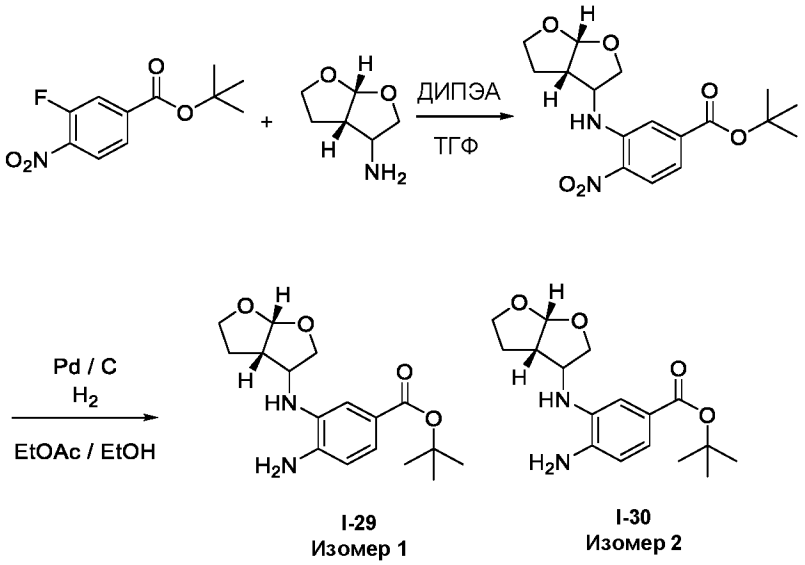



**5-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-N-(1-цианоциклопропил)пиколинамид (I-28).** К раствору 5-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)пиколиновой кислоты (**I-27**) (5,32 г, 17 ммоль) в ДМФА (80 мл) последовательно добавляли 1-аминоциклопропанкарбонитрила гидрохлорид (3,14 г, 26 ммоль), HATU (9,62 г, 25 ммоль) и диизопропилэтиламин (12 мл, 69 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения содержимое смеси разводили EtOAc (250 мл), промывали водой (2 x 50 мл), солевым раствором (1 x 40 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 5-(((6-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-N-(1-цианоциклопропил)пиколинамида (**I-28**) без дополнительной очистки. ЭР/МС: 375,1 ($M+H^+$).

**Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогично описанному для промежуточного соединения I-28:**



**Получение промежуточных соединений I-29 и I-30:**




***Трет*-бутил 4-амино-3-(((3aS,6aR)-гексагидрофуро[2,3-b]фуран-3-ил)амино)бензоат (I-29 и I-30).**

***Трет*-бутил-3-(((3aS,6aR)-гексагидрофуро[2,3-b]фуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат.** Раствор трет-бутил-3-фтор-4-нитробензоата (0,150 г, 0,622 ммоль), (3aS,6aR)-2,3,3a,4,5,6a-гексагидрофуро[2,3-b] фуран-4-амина (0,0984 г, 0,762 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амина (0,325 мл, 1,87 ммоль) в NMP (4 мл) нагревали при 90 °C в течение ночи. Смесь разводили EtOAc промывали 5% LiCl и солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-3-(((3aS,6aR)-гексагидрофуро[2,3-b]фуран-3-ил)амино)-4-нитробензоата в виде неразделимой смеси 2 соединений. ЭР/МС: 351,0 ($M+H^+$).

***Трет*-бутил-4-амино-3-(((3aS,6aR)-гексагидрофуро[2,3-b]фуран-3-ил)амино)бензоат (I-29 и I-30).** Раствор трет-бутил-3-[[(3aS,6aR)-2,3,3a,4,5,6a-гексагидрофуро[2,3-b]фуран-4-ил]амино]-4-нитробензоата (156 мг, 0,445 ммоль) в EtOH (15 мл) дегазировали трехкратным циклированием смеси между аргоном и вакуумом. К раствору добавляли Pd/C (10,0 %, 47,4 мг, 0,0445 ммоль) и затем раствор дегазировали однократным циклированием смеси между аргоном и вакуумом, и перемешиванием при комнатной температуре с помощью баллона водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через целитовую пробку и промывали EtOAc. Концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: от 30 до 40% EtOAc/гексаны) с получением двух отдельных изомеров *трет*-бутил-4-амино-3-(((3aS,6aR)-гексагидрофуро[2,3-b]фуран-3-ил)амино)бензоата (**I-29** и **I-30**).

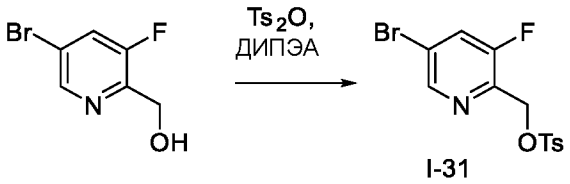
**Изомер 1 (менее полярный, элюированный первым), I-29**

ЭР/МС: 321,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,45 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,32–4,06 (м, 2H), 4,05–3,81 (м, 2H), 3,66 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 3,24 (тт, J = 8,7, 4,2 Гц, 1H), 2,03–1,90 (м, 1H), 1,90–1,79 (м, 1H), 1,60 (с, 9H).

**Изомер 2 (более полярный, элюированный вторым), I-30**

ЭР/МС: 321,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,45 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,87 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,34–4,05 (м, 2H), 4,02–3,82 (м, 2H), 3,67 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 3,24 (тт, J = 8,6, 4,2 Гц, 1H), 2,02–1,81 (м, 2H), 1,60 (с, 9H).

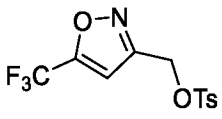
**Получение промежуточного соединения I-31**



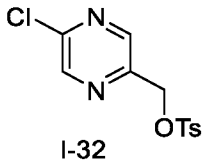

I-31

**(5-Бром-3-фторпиридин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (I-31).** (5-Бром-3-фтор-2-пиридил)метанол (200 мг, 0,97 ммоль), п-толуолсульфоновый ангидрид (350 мг, 1,1 ммоль), диизопропилэтиламин (0,34 мл, 1,9 ммоль) и ДХМ (10 мл) объединяли и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением (5-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната **(I-31),** который использовали без дополнительной очистки.

Следующее промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения I-31:



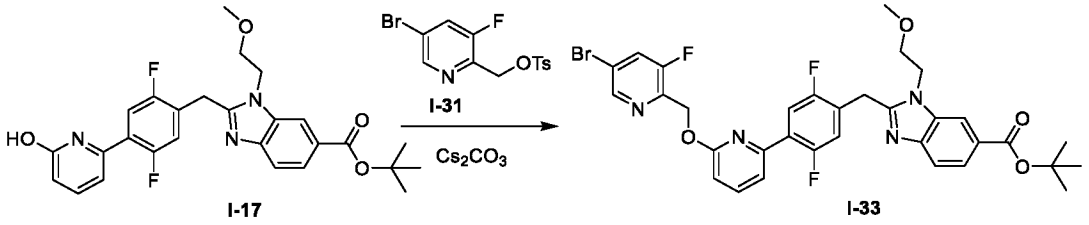

**Получение промежуточного соединения I-32**




I-32

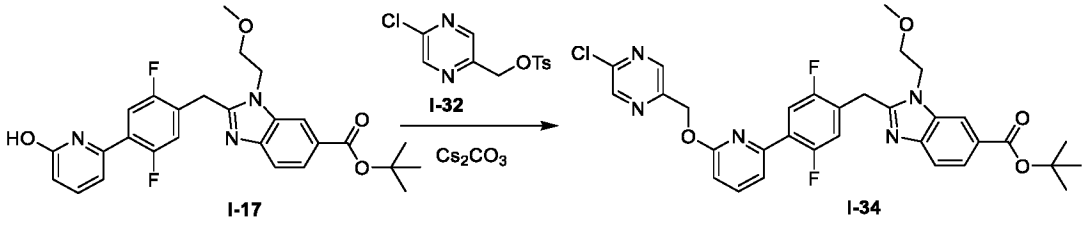
**(5-Хлорпиразин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (I-32).** (5-Хлорпиразин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-31**, заменяя (5-хлорпиразин-2-ил)метанол на (5-бром-3-фтор-2-пиридил)метанол.

**Получение промежуточного соединения I-33**



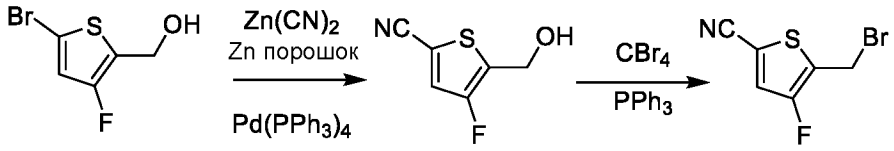

***Трет*-бутил-2-[[4-[6-[(5-бром-3-фтор-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-33).** К раствору трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (**I-17**) (400 мг, 0,80 ммоль) и (5-бром-3-фтор-2-пиридил)метил-4-метилбензолсульфоната (**I-31**) (350 мг, 0,97 ммоль) в 15 мл ацетонитрила добавляли $Cs_2CO_3$ (400 мг, 1,20 ммоль). Раствор нагревали до 50 °C в течение 30 минут. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и затем концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-2-[[4-[6-[(5-бром-3-фтор-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата **(I-33):** продукт. ЭР/МС: 686,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-34**




***Трет*-бутил-2-[[4-[6-[(5-хлорпиразин-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-34).** *Трет*-бутил-2-[[4-[6-[(5-хлорпиразин-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-33,** заменяя **I-31** на **I-32**. ЭР/МС: 566,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-35**

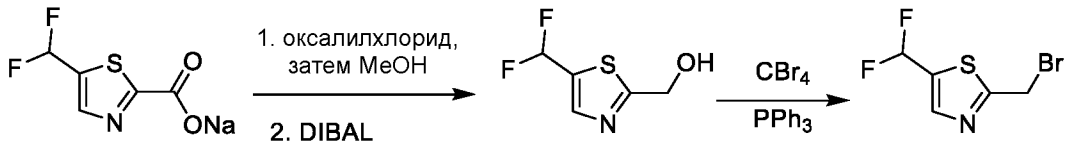



**I-35**

**4-Фтор-5-(гидроксиметил)тиофен-2-карбонитрил.** (5-Бром-3-фтор-2-тиенил)метанол (220 мг, 1,04 ммоль), цианид цинка (182 мг, 1,55 ммоль), цинковый порошок (3 мг, 0,05 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (300 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (10 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 1 минуты, герметизировали и нагревали до 100 °С в течение 20 ч. После завершения содержимое смеси выливали в $H_2O$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 х 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент: EtOAc/гексан) с получением 4-фтор-5-(гидроксиметил)тиофен-2-карбонитрила. ЭР/МС: 158,2 (М + 1).

**5-(Бромметил)-4-фтор-тиофен-2-карбонитрил (I-35).** Тетрабромид углерода (111 мг, 0,34 ммоль) добавляли к раствору, содержащему 4-фтор-5-(гидроксиметил)тиофен-2-карбонитрил (48 мг, 0,31 ммоль), трифенилфосфин (88 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ. После завершения реакции смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: EtOAc/гексан) с получением 5-(бромметил)-4-фтортиофен-2-карбонитрила **(I-35)**. ЭР/МС: 221,2 (М + 1).

**Получение промежуточного соединения I-36**



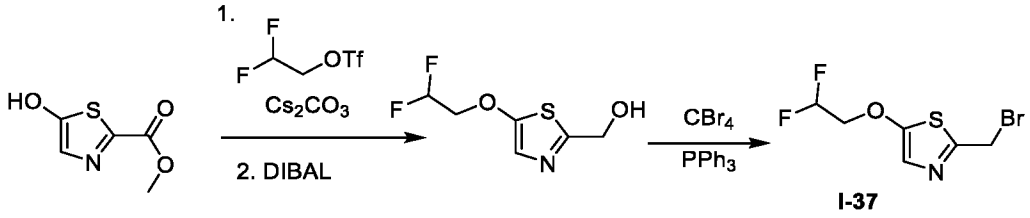

**I-36**

**[5-(Дифторметил)тиазол-2-ил]метанол.** К раствору [5-(дифторметил)тиазол-2-карбонил]оксинатрия (200 мг, 1,08 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли оксалилхлорид (2,0 М в ДХМ, 0,65 мл, 1,3 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре добавляли MeOH (1 мл) и смесь перемешивали дополнительно 30 минут перед выливанием в $H_2O$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 х 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали. Остаток повторно растворяли в ТГФ

(5 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли диизобутилалюминия гидрид (1,0 М в ДХМ, 3,3 мл, 3,3 ммоль) и нагревали смесь до комнатной температуры в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию гасили 2М NaOH (0,4 мл), $H_2O$ (0,4 мл) и разбавляли EtOAc (10 мл). Затем смесь фильтровали через пробку из целита. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент: EtOAc / гексан) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 166,2 (М + 1).

**2-(Бромметил)-5-(дифторметил)тиазол (I-36).** В [5-(дифторметил)тиазол-2-ил]метанол (88 мг, 0,53 ммоль), трифенилфосфин (150 мг, 0,56 ммоль) в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре добавляли тетрабромид углерода (190 мг, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-36.** ЭР/МС: 229,2 (М + 1).

**Получение промежуточного соединения I-37**



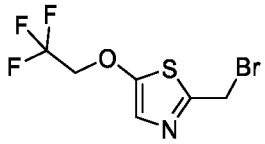
I-37

**[5-(2,2-дифторэтокси)тиазол-2-ил]метанол.** Суспензию метил-5-гидрокситиазол-2-карбоксилата (200 мг, 1,3 ммоль), 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната (300 мг, 1,4 ммоль) и карбоната цезия (610 мг, 1,9 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По завершении смесь фильтровали через пробку из целита и концентрировали. Остаток повторно растворяли в ТГФ (5 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли диизобутилалюминий гидрид (1,0 М в ДХМ, 2,8 мл, 2,8 ммоль) и нагревали смесь до комнатной температуры в течение 1 ч. После завершения реакцию гасили 2 М NaOH (0,4 мл), $H_2O$ (0,4 мл) и разводили EtOAc (10 мл). Затем смесь фильтровали через пробку из целита. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент: EtOAc / гексан) с получением желаемого продукта.

**2-(Бромметил)-5-(2,2-дифторэтокси)тиазол (I-37).** В [5-(2,2-дифторэтокси)тиазол-2-ил]метанол (91 мг, 0,47 ммоль), трифенилфосфин (125 мг, 0,48 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли тетрабромид углерода

(160 мг, 0,48 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ. После завершения реакции смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-37.** ЭР/МС: 258,2 (М + 1).

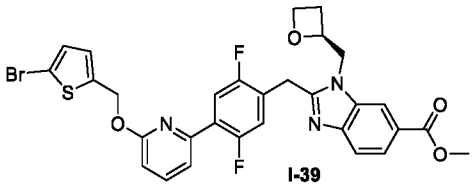
**Получение промежуточного соединения I-38**



**I-38**

**2-(Бромметил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)тиазол (I-38).** 2-(Бромметил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)тиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-37**, заменяя 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат на 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат. ЭР/МС: 277,2 (М + 1).

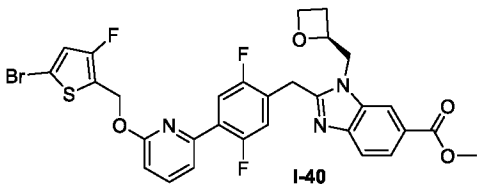
**Получение промежуточного соединения I-39**



**I-39**

**Метил(S)-2-(4-(6-((5-бромтиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-39).** Метил(S)-2-(4-(6-((5-бромтиофен-2-ил) метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-19**, заменяя 5-(бромметил)-2-хлор-4-фторпиридин на 2-бром-5-(бромметил)тиофен. ЭР/МС: 642,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-40**

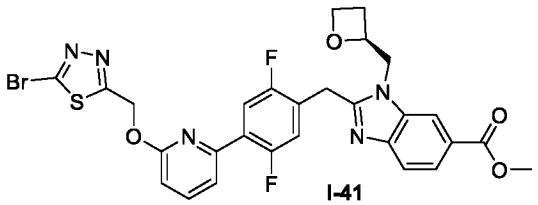


**I-40**

**Метил(S)-2-(4-(6-((5-бром-3-фтортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-40).** Метил(S)-2-(4-(6-((5-бром-3-фтортиофен-2-ил) метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали

способом, описанным для промежуточного соединения **I-19**, заменяя 5-(бромметил)-2-хлор-4-фторпиридин на 5-бром-2-(бромметил)-3-фтортиофен. ЭР/МС: 660,0 ($M+H^+$).

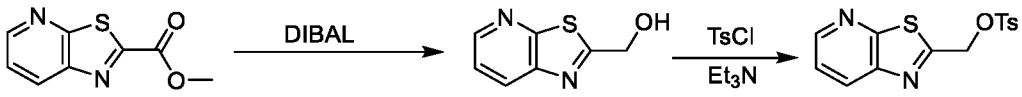
**Получение промежуточного соединения I-41**




I-41

**Метил-2-[[4-[6-[(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-41):** метил-2-[[4-[6-[(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-19** , заменяя 5-(бромметил)-2-хлор-4-фторпиридин на 2-бром-5-(бромметил)-1,3,4-тиадазол. ЭР/МС: 660,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-42**

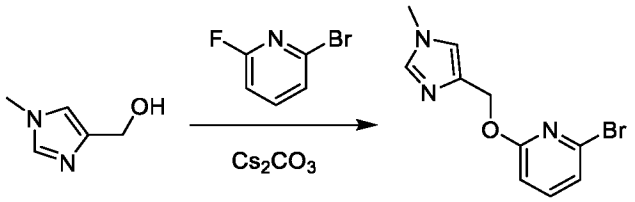



I-42

**Тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илметанол.** Метилтиазоло[5,4-b]пиридин-2-карбоксилат (100 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли диизобутилалюминий гидрид (1,0 М в ДХМ, 1,5 мл, 1,5 ммоль) и нагревали смесь до комнатной температуры в течение 1 ч. После завершения реакцию гасили 2 М NaOH (0,4 мл), $H_2O$ (0,4 мл) и разводили EtOAc (10 мл). Затем смесь фильтровали через пробку из целита. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС: 167,2 (M + 1).

**Тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илметил 4-метилбензолсульфонат (I-42).** К раствору тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илметанола (40 мг, 0,24 ммоль), триэтиламина (0,07 мл, 0,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли толуол-4-сульфонилхлорид (46 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После завершения реакции смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: EtOAc / гексаны) с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС: 321,2 (M + 1).

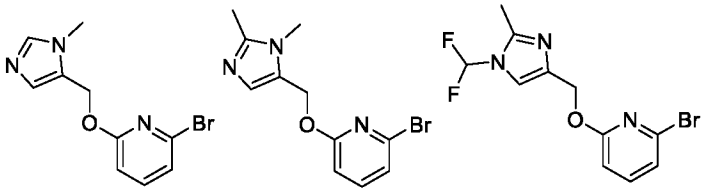
**Получение промежуточного соединения I-43**



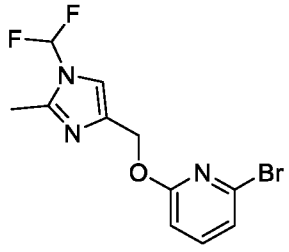

**I-43**

**2-Бром-6-[(1-метилимидазол-4-ил)метокси]пиридин (I-43).** К раствору 2-бром-6-фторпиридина (90,7 мг, 0,52 ммоль) и (1-метилимидазол-4-ил)метанола (75,1 мг, 0,67 ммоль) в 2,0 мл ацетонитрила добавляли $Cs_2CO_3$ (338 мг, 1,04 ммоль). Раствор нагревали до 50 °C в течение 30 минут. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, затем концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством нормально-фазовой хроматографии (1–12% ДХМ/MeOH). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС m/z: 268,0, 270,2 ($M+H^+$).

Следующие промежуточные соединения синтезировали способом, описанным для промежуточного соединения I-43:



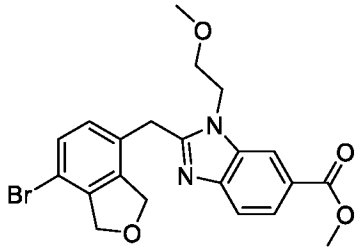

**Получение промежуточного соединения I-44**




**I-44**

**2-Бром-6-[[1-(дифторметил)-2-метилимидазол-4-ил]метокси]пиридин (I-44).** Промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-43**, заменяя [1-(дифторметил)-2-метилимидазол-4-ил]метанол на (1-метилимидазол-4-ил)метанол. ЭР/МС m/z: 318,2 ($M+H^+$).

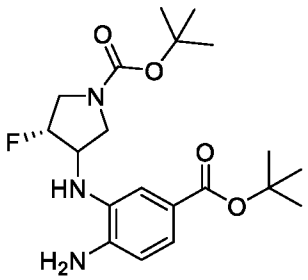
**Получение промежуточного соединения I-45**



**I-45**

**Метил-2-[(7-бром-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-45).** Данное промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-13**, заменяя 2-(7-бром-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)уксусную кислоту на (2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС m/z: 447,1 ($M+H^+$).

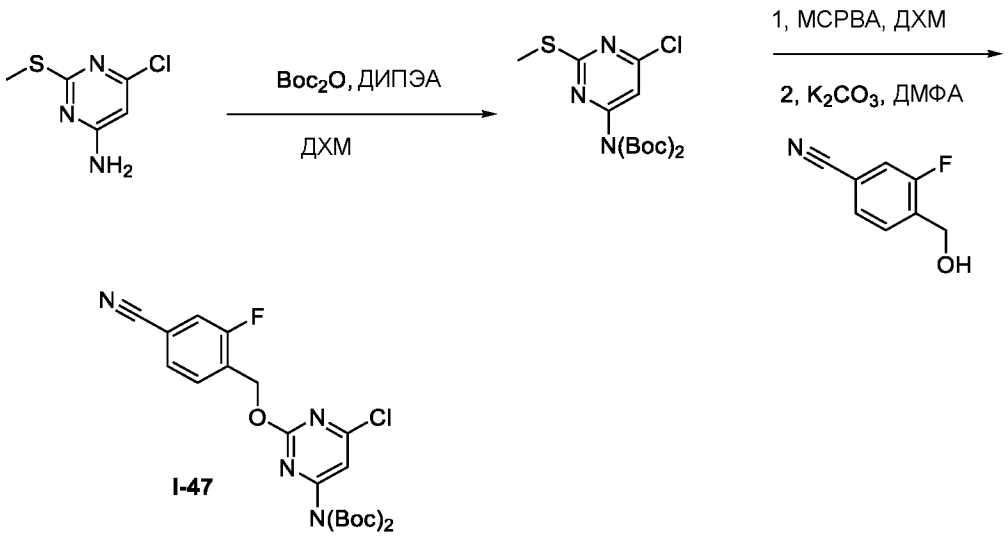
**Получение промежуточного соединения I-46**



**I-46**

**Трет-бутил(3R,4R)-3-(2-амино-5-метоксикарбонил-анилино)-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилат (I-46).** Данное промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-6,** заменяя трет-бутил(3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат на 2-метоксиэтанамин. ЭР/МС m/z: 418,4 ($M+Na^+$).

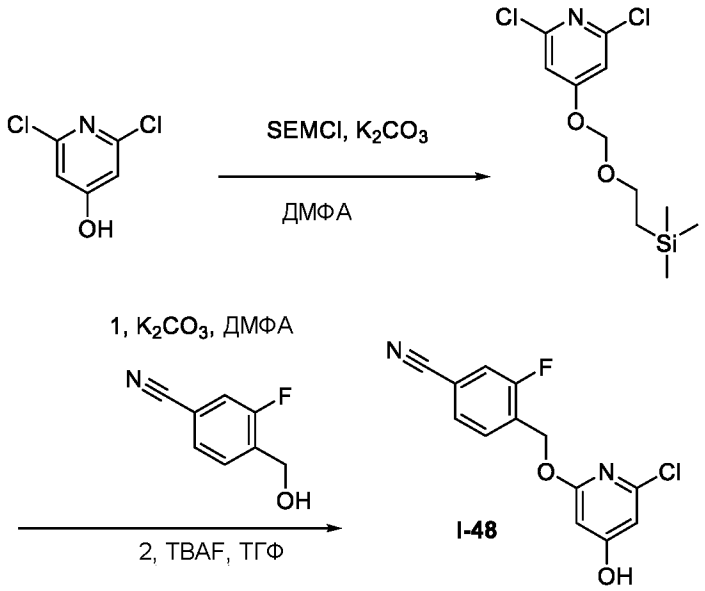
**Получение промежуточного соединения I-47**




**Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-(6-хлор-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)карбамат.** Раствор метилсульфанилпиримидин-4-амина (1 г, 5,7 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил трет-бутилкарбоната (2,61 г, 12 ммоль), этилдиизопропилэтиламина (3 мл, 17,1 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (140 мг, 1,14 ммоль) в 20 мл ДХМ перемешивали в течение ночи. Смесь промывали $H_2O$ и солевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЭР/МС m/z: 375,2 (M+H+).

**Трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[6-хлор-2-[(4-циано-2-фтор-фенил)метокси]пиримидин-4-ил]карбамат (I-47).** Раствор *трет*-бутил-N-*трет*-бутоксикарбонил-N-(6-хлор-2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)карбамата (0,5 г, 1,33 ммоль) и 3-хлорпероксибензойной кислоты (0,6 г, 2,7 ммоль, 77%) в 5 мл ДХМ перемешивали в течение ночи. Смесь промывали $H_2O$ и солевым раствором. Растворитель удаляли и полученный остаток сушили в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в 3 мл ДМФА; добавляли к данному раствору 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (220 мг, 1,46 ммоль) и карбонат калия (366 мг, 2,65 ммоль) и позволяли настояться при комнатной температуре в течение 2 ч. Через 2 часа полученный раствор разводили EtOAc (50 мл) и промывали $H_2O$. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЭР/МС m/z: 479,1(M+H+).

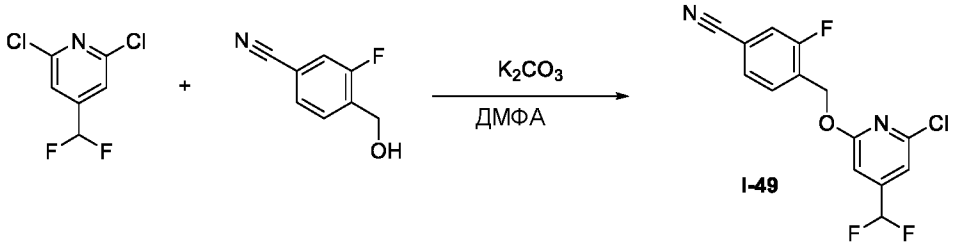
**Получение промежуточного соединения I-48**




**2-[(2,6-Дихлор-4-пиридил)оксиметокси]этилтриметилсилан.** Раствор 2,6-дихлорпиридин-4-ола (1 г, 6,1 ммоль) и 2-(хлорметокси)этилтриметилсилана (1,07 г, 6,4 ммоль) в 10 мл ТГФ, литий бис(триметилсилил)амид (6,4 мл, 6,4 ммоль) перемешивали в течение ночи. Раствор промывали $H_2O$ и солевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЭР/МС m/z: 294,1 (M+H+).

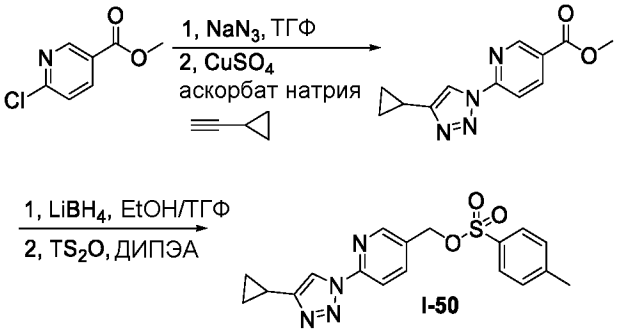
**4-[(6-Хлор-4-гидрокси-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-48).** К раствору 2-[(2,6-дихлор-4-пиридил)оксиметокси]этилтриметилсилана (1,0 г, 3,4 ммоль), растворенного в 5 мл ДМФА, добавляли 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (0,77 г, 5,1 ммоль) и карбонат калия (0,94 г, 6,8 ммоль). Раствор нагревали до 120 °C в течение 6 ч. По завершении раствор разводили EtOAc (50 мл) и промывали $H_2O$. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в 2 мл ТГФ. В полученный раствор добавляли фторид тетрабутиламмония (4,0 мл, 4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (0–80% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 279,2 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-49**




**4-[[6-Хлор-4-(дифторметил)-2-пиридил]оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-49).** К раствору 2,6-дихлор-4-(дифторметил)пиридина (927 мг, 4,68 ммоль), растворенного в 10 мл ДМФА, добавляли 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (708 мг, 4,68 ммоль) и карбонат калия (971 мг, 7 ммоль). Его нагревали до 60 °C в течение ночи, а затем разводили EtOAc (50 мл) и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Раствор удаляли, полученный остаток очищали колоночной хроматографией (0–60% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 313,1 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-50**

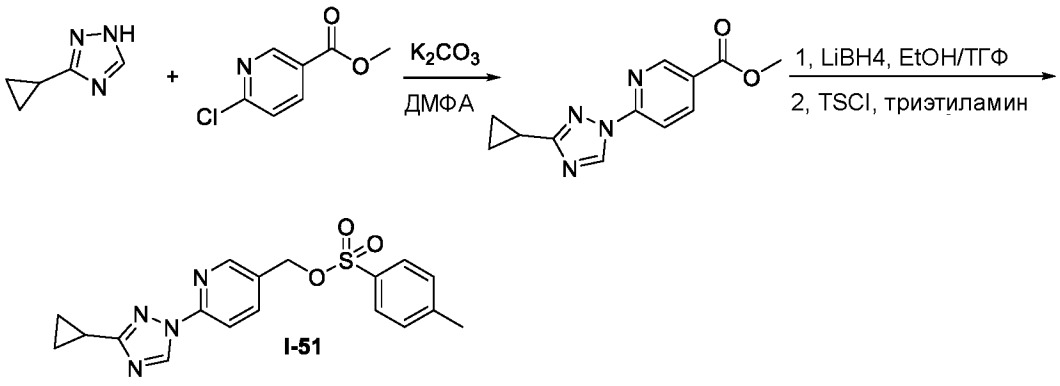



**Метил-6-(4-циклопропилтриазол-1-ил)пиридин-3-карбоксилат.** Суспензию метил-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (300 мг, 1,75 ммоль) и азида натрия (227 мг, 3,5 ммоль) в ТГФ нагревали до 60 °C в течение 5 ч. По завершении смесь разводили EtOAc и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и солевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток, этинилциклопропан (145 мг, 2,2 ммоль) добавляли в трет-бутанол (5 мл). В полученные смеси последовательно добавляли растворы аскорбата натрия (0,19 ммоль, 38 мг) в воде (2,5 мл) и пентагидрата сульфата меди (0,19 ммоль, 48 мг) в $H_2O$ (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения смесь разводили 5 мл 1 М водн. $NH_4OH$ и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные

органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке продукта: ЭР/МС m/z: 245,2 (M+H+).

**[6-(4-Циклопропилтриазол-1-ил)-3-пиридил]метил 4-метилбензолсульфонат (I-50).** К раствору метил-6-(4-циклопропилтриазол-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (300 мг, 1,23 ммоль) в 2 мл ТГФ добавляли 0,92 мл 2 н. борогидрида лития в ТГФ. Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч и затем разбавляли 50 мл EtOAc и промывали $H_2O$ и солевым раствором. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в 5 мл ДХМ. Затем к раствору добавляли п-толилсульфонил 4-метилбензолсульфонат (365 мг, 1,12 ммоль) и этилдиизопропиламин (0,37 мл, 2,13 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. После завершения полученную смесь разводили 20 мл ДХМ и промывали $H_2O$ и солевым раствором. Органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЭР/МС m/z: 371,2 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-51**

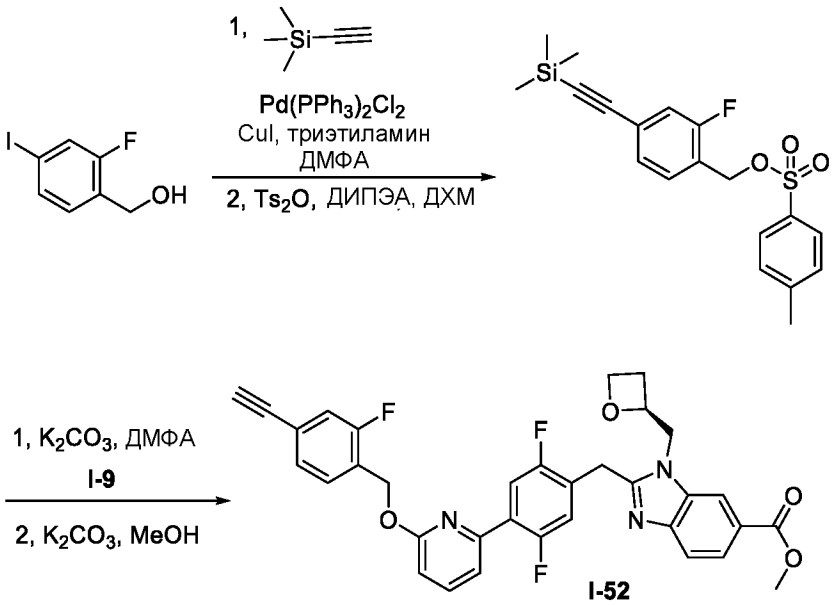



**Метил-6-(3-циклопропил-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-карбоксилат.** Суспензию метил-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (300 мг, 1,75 ммоль), 3-циклопропил-1H-1,2,4-триазола (191 мг, 1,75 ммоль) и карбоната калия (483 мг, 3,5 ммоль) в ТГФ нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч. По истечении этого времени раствор разводили EtOAc и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и солевым раствором. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом.

Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЭР/МС m/z: 245,2 (M+H+).

**[6-(3-Циклопропил-1,2,4-триазол-1-ил)-3-пиридил]метил-4-метилбензолсульфонат (I-51).** К раствору метил-6-(3-циклопропил-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (300 мг, 1,23 ммоль) в 2 мл ТГФ добавляли 0,92 мл 2 н. борогидрида лития в ТГФ. Раствор перемешивали в течение ночи, разбавляли 50 мл EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в 5 мл ДХМ, 4-метилбензолсульфонил хлориде (241 мг, 1,26 ммоль) и к раствору добавляли триэтиламин (0,34 мл, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи и разбавляли 20 мл ДХМ, а затем промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексане) с получением **I-51**: ЭР/МС m/z: 371,1 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-52**

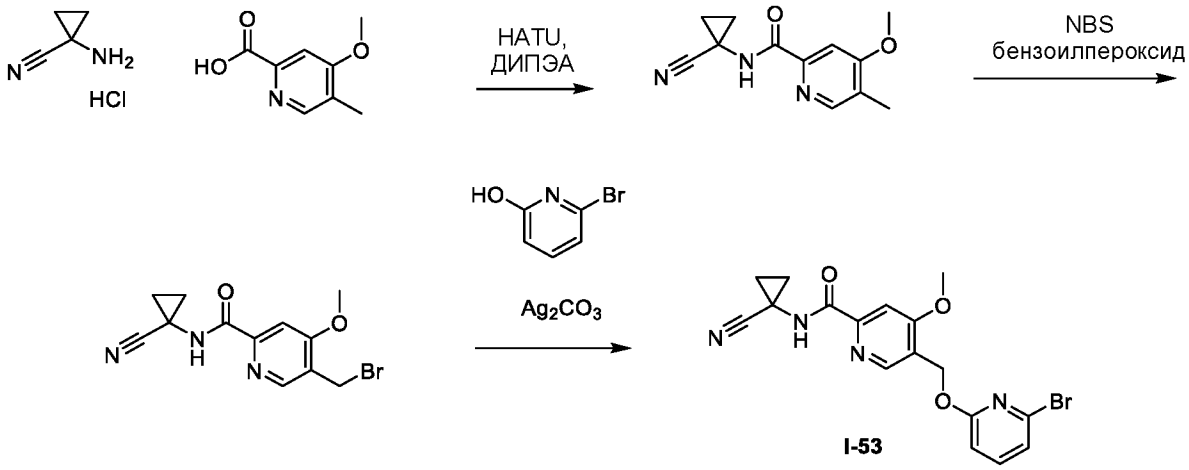



**[2-Фтор-4-(2-триметилсилилэтинил)фенил]метил-4-метилбензолсульфонат.** (2-Фтор-4-йодфенил)метанол (2 г, 7,94 ммоль), этинил(триметил)силан (1,17 г, 11,9 ммоль), йодид меди (75,6 мг, 0,4 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия хлорид (280 мг, 0,4 ммоль) и триэтиламин (3,3 мл, 23,8 ммоль) суспендировали в ТГФ (15 мл). Смесь дегазировали азотом и перемешивали в течение 16 ч при температуре окружающей среды.

Затем смесь фильтровали с помощью целита и промывали три раза 20 мл ДХМ. Растворитель удаляли и полученный неочищенный остаток сушили в вакууме. Затем неочищенный продукт растворяли в 20 мл ДХМ с последующим добавлением к раствору п-толилсульфонил 4-метилбензолсульфоната (2,58 г, 7,92 ммоль) и этилдиизопропиламина (2,76 мл, 15,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре и контролировали посредством ЖХ/МС. Затем смесь разбавляли 20 мл ДХМ и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения: ЭР/МС m/z: 377,1 (M+H+).

**Метил-2-[[4-[6-[(4-этинил-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-52).** Карбонат калия (742 мг, 5,37 ммоль) добавляли к раствору метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (500 мг, 1,07 ммоль) и [2-фтор-4-(2-триметилсилилэтинил)фенил]метил-4-метилбензолсульфоната (420 мг, 1,12 ммоль) в 5 мл ДМФА и перемешивали в течение 3 ч. После этого 50 мл воды добавляли к раствору и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (20 мл) и к раствору добавляли карбонат калия (51,6 мг, 0,37 ммоль). Через 2 часа раствор фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0–80процентов EtOAc в гексане) с получением **I-52**. ЭР/МС m/z: 598,2 (M+H+).

**<u>Получение промежуточного соединения I-53</u>**

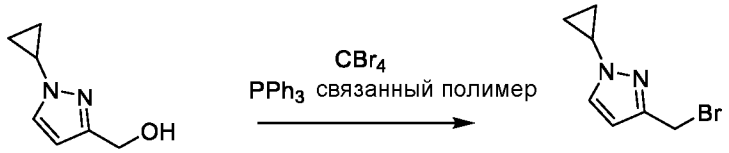


**N-(1-Цианоциклопропил)-4-метокси-5-метилпиридин-2-карбоксамид.** N,N-Диизопропилэтиламин (2,14 мл, 12,3 ммоль) добавляли к раствору 4-метокси-5-метилпиридин-2-карбоновой кислоты;гидрохлорида (500 мг, 2,46 ммоль), 1-аминоциклопропанкарбонитрила;гидрохлорида (349 мг, 2,95 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (1373 мг, 3,61 ммоль) в ДМФА (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По истечении этого времени смесь разбавляли EtOAc и промывали 5% LiCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения.

**5-(Бромметил)-N-(1-цианоциклопропил)-4-метоксипиридин-2-карбоксамид.** К суспензии N-(1-цианоциклопропил)-4-метокси-5-метилпиридин-2-карбоксамида (400 мг, 1,73 ммоль) в CCl4 (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (403 мг, 2,26 ммоль), а затем бензоилпероксид (45,1 мг, 0,186 ммоль). Полученный раствор нагревали при 90 °C в течение 1 ч. По завершении смесь охлаждали до КТ, разводили 5 мл гексанов и фильтровали суспензию. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 310, 312 ($M+H^+$).

**5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-N-(1-цианоциклопропил)-4-метоксипиридин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение I-53).** Суспензию 5-(бромметил)-N-(1-цианоциклопропил)-4-метоксипиридин-2-карбоксамида (112 мг, 0,36 ммоль), 6-бромпиридин-2-ола (50 мг, 0,29 ммоль) и карбоната серебра (169 мг, 0,61 ммоль) в $CH_3CN$ (5 мл) нагревали при 50 °C в течение ночи. После завершения смесь разбавляли EtOAc и фильтровали солевой раствор через целитовую фритту. Смесь разделяли и органическую фазу промывали еще раз солевым раствором. Неочищенный продукт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-53.** ЭР/МС: 403, 405 ($M+H^+$).

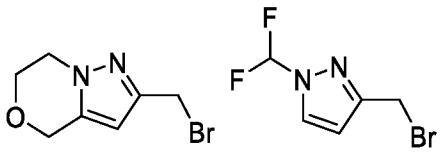
**Получение промежуточного соединения I-54**



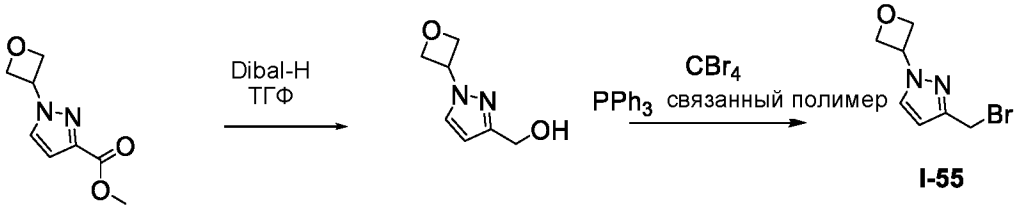

**I-54**

**3-(Бромметил)-1-циклопропил-пиразол (I-54).** К раствору (1-циклопропилпиразол-3-ил)метанола (0,188 г, 1,36 ммоль) и (связанного с полимером 4-дифенилфосфанилфенила) (78,7%, 0,542 г, 0,00163 моль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C добавляли тетрабромид углерода (0,541 г, 0,00163 моль). Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат разводили ДХМ и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-54.** ЭР/МС: 201,2, 203,2 ($M+H^+$).

**Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения I-54:**



**Получение промежуточного соединения I-55**



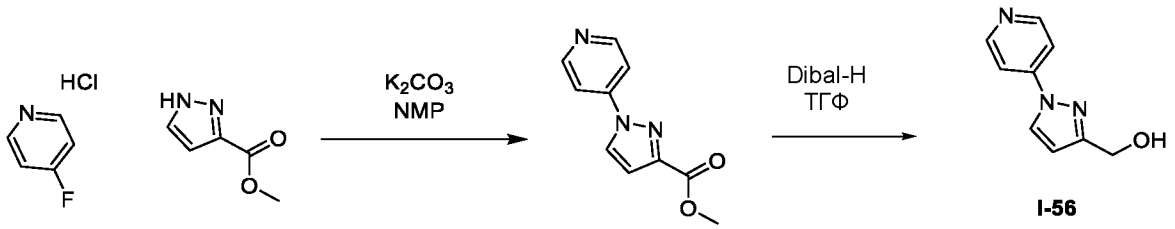

**I-55**

**[1-(Оксетан-3-ил)пиразол-3-ил]метанол.** Диизобутилалюминий гидрид (1000 ммоль/л в ДХМ, 2,40 мл, 2,40 ммоль) добавляли к раствору метил-1-(оксетан-3-ил)пиразол-3-карбоксилата (175 мг, 0,961 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 1 ч. После этого смесь разбавляли с помощью 5 мл $Et_2O$ и охлаждали до 0 °C. По завершении времени добавляли 0,100 мл воды, 0,100 мл 15% NaOH и 0,240 мл воды. Раствор нагревали до КТ и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли $MgSO_4$ и раствор перемешивали в течение дополнительных 15 мин, затем фильтровали с получением указанного в заголовке продукта, который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЭР/МС: 155,2 ($M+H^+$).

**3-(Бромметил)-1-(оксетан-3-ил)пиразол (I-55).** К раствору [1-(оксетан-3-ил)пиразол-3-ил]метанола (0,109 г, 0,707 ммоль) и (связанного с полимером 4-дифенилфосфанилфенила) (78,7%, 0,282 г, 0,000848 моль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C добавляли тетрабромид углерода (0,281 г, 0,000848 моль). Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию

фильтровали и фильтрат разводили ДХМ и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флеш-хроматографией (элюент: $Et_2O$/гексаны) с получением **I-55.** ЭР/МС: 217,2, 219,2 ($M+H^+$).

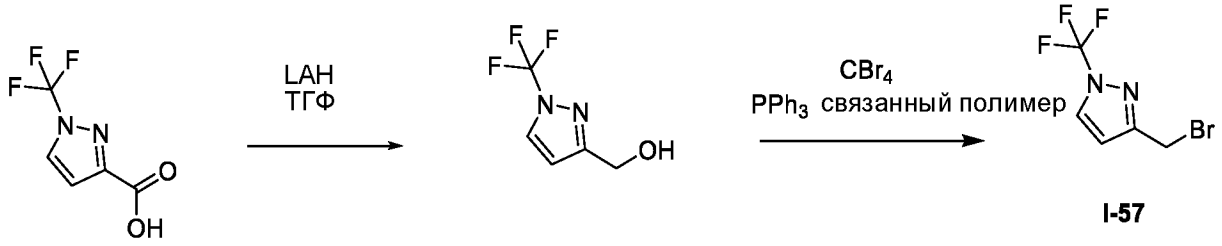
**Получение промежуточного соединения I-56**




**Метил-1-(4-пиридил)пиразол-3-карбоксилат.** В 40 мл стеклянном флаконе смесь метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (472 мг, 3,74 ммоль), 4-фторпиридингидрохлорида (500 мг, 3,74 ммоль) и карбоната калия (1358 мг, 9,83 ммоль) в NMP (10 мл) нагревали при 120 °C в течение 48 ч. После этого смесь разводили EtOAc и промывали 2 раза водным 5% LiCl и солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 204,2 ($M+H^+$).

**[1-(4-Пиридил)пиразол-3-ил]метанол (I-56).** К раствору метил-1-(4-пиридил)пиразол-3-карбоксилата (106 мг, 0,520 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °C добавляли диизобутилалюминий гидрид (1,0 М в ДХМ, 1,30 мл, 1,30 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч. После этого смесь разбавляли с помощью 5 мл $Et_2O$ и охлаждали до 0 °C. По завершении охлаждения к раствору добавляли 0,05 мл воды, 0,05 мл 15% NaOH и 0,130 мл воды. Раствор нагревали до КТ и перемешивали в течение 15 мин с последующим добавлением $MgSO_4$. Раствор дополнительно перемешивали в течение 15 мин и затем фильтровали. Неочищенный продукт очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-56.** ЭР/МС: 176,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-57**

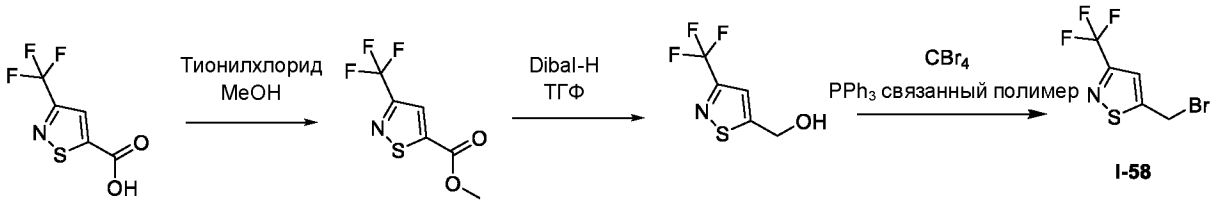



**[1-(Трифторметил)пиразол-3-ил]метанол.** К раствору 1-(трифторметил)пиразол-3-карбоновой кислоты (321 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C добавляли

алюмогидрид лития (2,0М в ТГФ) (2,00 ммоль/л, 980 мл, 1,96 ммоль). Раствор постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После этого раствор разбавляли с помощью $Et_2O$ и охлаждали до 0 °С. По завершении охлаждения к раствору добавляли 0,075 мл воды, 0,075 мл 15% водного NaOH и 0,225 мл воды, который затем нагревали до КТ и перемешивали в течение дополнительных 15 мин. По истечении дополнительных 15 мин добавляли $MgSO_4$ и раствор перемешивали еще 15 мин, затем фильтровали с получением указанного в заголовке продукта, который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЭР/МС: 167,2 ($M+H^+$).

**3-(Бромметил)-1-(трифторметил)пиразол (I-57).** К раствору [1-(трифторметил)пиразол-3-ил]метанола (0,194 г, 1,17 ммоль) и (связанного с полимером 4-дифенилфосфанилфенила) (78,7%, 0,465 г, 0,00140 моль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли тетрабромид углерода (0,465 г, 0,00140 моль). Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат разводили ДХМ и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флеш-хроматографией (элюент: $Et_2O$/гексаны) с получением **I-57.** ЭР/МС: 230,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-58**



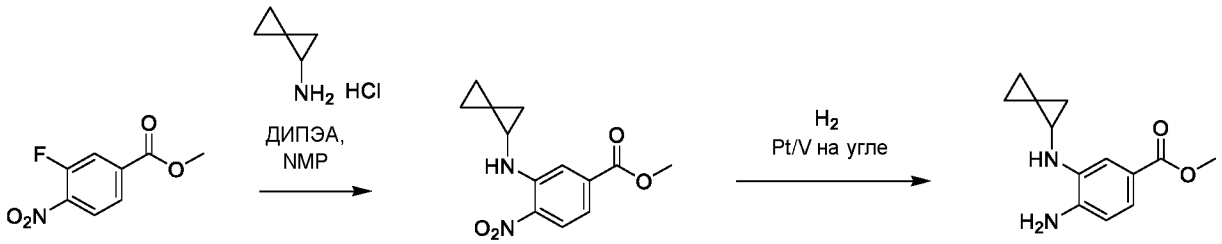

**Метил-3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоксилат.** К раствору 3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоновой кислоты (303 мг, 1,54 ммоль) в MeOH (3 мл) при 0°С добавляли тионилхлорид (0,125 мл, 1,69 ммоль). Полученный раствор постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После этого добавляли больше тионилхлорида (0,125 мл, 1,69 ммоль) и перемешивали в течение 9 ч. По истечении данного времени смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,01 (с, 1H), 4,01 (с, 3H).

**[3-(Трифторметил)изотиазол-5-ил]метанол.** К раствору метил-3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоксилата (136 мг, 0,644 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С добавляли диизобутилалюминий гидрид (1,0 М в ДХМ, 1,61 мл, 1,61 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. По истечении данного времени смесь разбавляли с

помощью 5 мл $Et_2O$ и охлаждали до 0 °C. После охлаждения смеси добавляли 0,064 мл воды, 0,064 мл 15% NaOH и 0,161 мл воды и раствор нагревали до КТ и перемешивали в течение 15 мин. После этого добавляли $MgSO_4$ и перемешивали раствор еще 15 мин, а затем фильтровали. Неочищенный продукт очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 184,2 ($M+H^+$).

**5-(Бромметил)-3-(трифторметил)изотиазол (I-58).** К раствору [3-(трифторметил)изотиазол-5-ил]метанола (85 мг, 0,464 ммоль) и (связанного с полимером 4-дифенилфосфанилфенила) (78,7%, 185 мг, 0,557 моль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C добавляли тетрабромид углерода (185 мг, 0,557 ммоль). Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат разводили ДХМ и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флеш-хроматографией (элюент: $Et_2O$ / гексаны) с получением **I-58.** $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,49 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 0,8 Гц, 2H).

**Получение промежуточного соединения I-59**



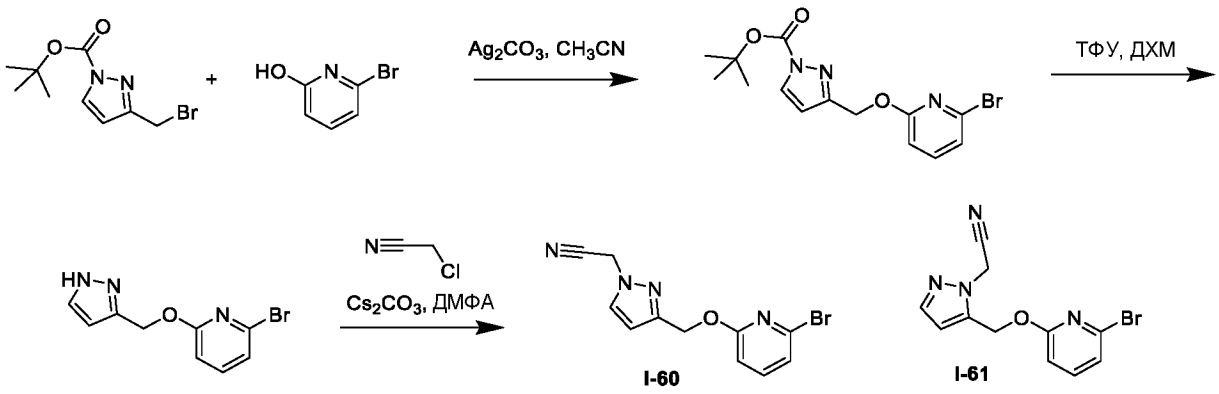

I-59

**Метил-4-нитро-3-(спиро[2.2]пентан-2-иламино)бензоат.** Раствор метил-3-фтор-4-нитробензоата (0,205 г, 1,03 ммоль), спиро[2.2]пентан-2-аминагидрохлорида (0,151 г, 1,26 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,538 мл, 3,09 ммоль) в NMP (3 мл) нагревали при 90 °C в течение 12 ч. После этого смесь разводили EtOAc, промывали 5% LiCl, солевым раствором и водой. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 263,2 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,22 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,79 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,01 (дд, J = 6,3, 3,1 Гц, 1H), 1,54–1,42 (м, 1H), 1,14 (ддд, J = 9,0, 5,5, 4,1 Гц, 1H), 1,06–0,98 (м, 2H), 0,95 (тд, J = 8,5, 4,7 Гц, 2H).

**Метил 4-амино-3-(спиро[2.2]пентан-2-иламино)бензоат (I-59).** Раствор метил 4-нитро-3-(спиро[2,2]пентан-2-иламино)бензоата (101 мг, 0,4385 ммоль) в EtOAc (8 мл) дегазировали трехкратным циклированием смеси между аргоном и вакуумом. К смеси

добавляли платину (1%), ванадий (2%) на угле (смоченный на 50–70%) и **I-59** переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЭР/МС: 233,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточных соединений I-60 и I-61:**




**Трет-бутил-3-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]пиразол-1-карбоксилат.** Суспензию *трет*-бутил-3-(бромметил)пиразол-1-карбоксилата (946 мг, 3,6 ммоль), 6-бромпиридин-2-ола (500 мг, 2,9 ммоль) и карбоната серебра (1694 мг, 6,1 ммоль) в $CH_3CN$ (15 мл) нагревали при 50 °C в течение 15 ч. После этого добавляли еще 335 мг 6-бромпиридин-2-ола и 5 мл $CH_3CN$ и раствор нагревали при 50°C в течение 5 ч. После завершения добавляли 500 мг 6-бромпиридин-2-ола и возобновляли нагревание в течение 2 ч. После этого смесь разводили EtOAc и солевым раствором. Смесь фильтровали через пробку из целита. Смесь разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 298, 300 ($M+H^+$).

**2-Бром-6-(1H-пиразол-3-илметокси)пиридин.** Раствор *трет-бутил*-3-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]пиразол-1-карбоксилата (456 мг, 1,3 ммоль) и ТФУ (0,49 мл, 6,4 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. После этого раствор разводили ДХМ и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЭР/МС: 254, 256 ($M+H^+$).

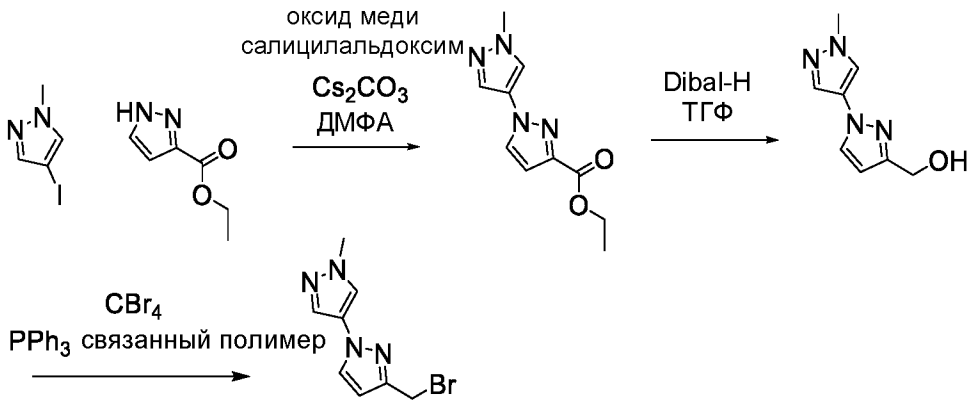
**2-[3-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]пиразол-1-ил]ацетонитрил (I-60) и 2-[5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]пиразол-1-ил]ацетонитрил (I-61).** К суспензии 2-бром-6-(1H-пиразол-3-илметокси)пиридина (0,115 г, 0,453 ммоль) и карбоната цезия (0,177 г, 0,543 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 2-хлорацетонитрил (0,0314 мл, 0,498 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого раствор нагревали до 40°C в течение 2 часов, затем разбавляли EtOAc и промывали 5% LiCl 2 раза

и солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением I-60 и I-61.

**2-[3-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]пиразол-1-ил]ацетонитрил (I-60).** ЭР/МС: 293,2, 295,1 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,55 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 7,5, 0,7 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,10 (с, 2H).

**2-[5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]пиразол-1-ил]ацетонитрил (I-61).** ЭР/МС: 293,2, 295,0 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,57 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,35 (с, 2H).

**Получение промежуточного соединения I-62**




**I-62**

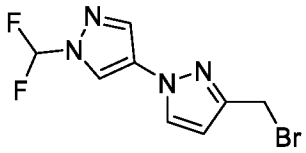
**Этил-1-(1-метилпиразол-4-ил)пиразол-3-карбоксилат.** В 40 мл стеклянном флаконе смесь этил-1H-пиразол-3-карбоксилата (1000 мг, 7,14 ммоль), 4-йод-1-метилпиразола (1484 мг, 7,14 ммоль), карбоната цезия (5812 мг, 17,8 ммоль), оксида меди (I) (60,0 мг, 0,419 ммоль) и салицилальдоксима (120 мг, 0,875 ммоль) в ДМФА (20 мл) нагревали при 110°C в течение 48 ч. По истечении этого времени смесь разводили EtOAc и промывали 5% LiCl, насыщенным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 221,2 ($M+H^+$).

**[1-(1-Метилпиразол-4-ил)пиразол-3-ил]метанол.** К раствору этил-1-(1-метилпиразол-4-ил)пиразол-3-карбоксилата (287 мг, 1,30 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 0°C

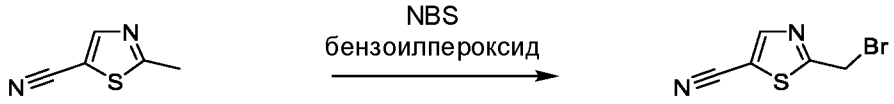
добавляли диизобутилалюминий гидрид (1,0 М в ДХМ, 3,26 мл, 3,26 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч при постепенном нагревании до комнатной температуры. После этого раствор разбавляли с помощью $Et_2O$ и охлаждали до 0 °С. По завершении охлаждения к раствору добавляли 0,130 мл воды, 0,130 мл 15% водного NaOH и 0,326 мл воды и затем полученный раствор нагревали до КТ. После нагревания раствор перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли $MgSO_4$ и раствор перемешивали дополнительные 15 мин, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 179,2 ($M+H^+$).

**3-(Бромметил)-1-(1-метилпиразол-4-ил)пиразол (I-62).** К раствору[1-(1-метилпиразол-4-ил) пиразол-3-ил] метанола (136 мг, 0,762 ммоль) и (4-дифенилфосфанилфенилполимера) (78,7%, 303 мг, 0,914 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли тетрабромид углерода (303 мг, 0,914 ммоль). Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат разводили ДХМ и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали флеш-хроматографией (элюент: $Et_2O$ / гексаны) с получением **I-62.** ЭР/МС: 241,2, 243,2 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,71 (с, 1H), 7,69 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,96 (с, 3H).

**Следующее промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения I-62:**




**Получение промежуточного соединения I-63**

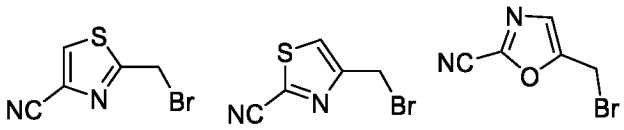



**I-63**

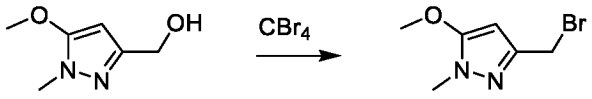
**2-(Бромметил)тиазол-5-карбонитрил (I-63).** К раствору 2-метилтиазол-5-карбонитрила (200 мг, 1,61 ммоль) в $CCl_4$ (8 мл) добавляли N-бромсукцинимид (375 мг, 2,11 ммоль), затем бензоилпероксид (42,0 мг, 0,173 ммоль). Раствор нагревали при 90 °С в течение 9 ч. После этого смесь охлаждали до КТ и добавляли 5 мл гексанов. Суспензию

фильтровали и фильтрат очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-63.** ЭР/МС: 203,0, 205,2 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,23 (с, 1H), 4,74 (с, 2H).

**Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения I-63:**



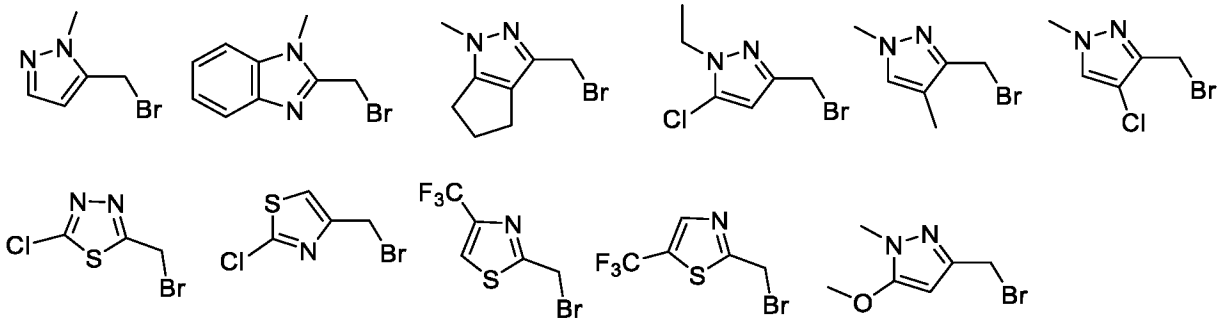
**Получение промежуточного соединения I-64**



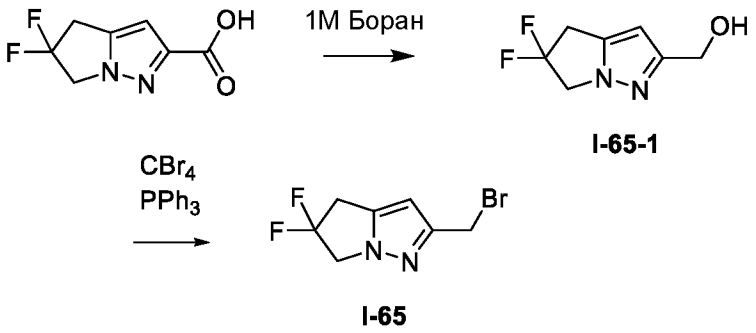
**I-64**

**3-(Бромметил)-5-метокси-1-метил-1H-пиразол (I-64).** К перемешиваемому раствору (5-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанола (1,42 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли при КТ $CBr_4$ (7,2 г, 21 ммоль, 2,0 экв.) и трифенилфосфин (5,7 г, 21 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч. По завершении реакционную смесь разводили водой (150 мл), экстрагировали ДХМ (3×150 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (0–2% MeOH-ДХМ) с получением 3-(бромметил)-5-метокси-1-метил-1H-пиразола (**I-64**).

**Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения I-64:**



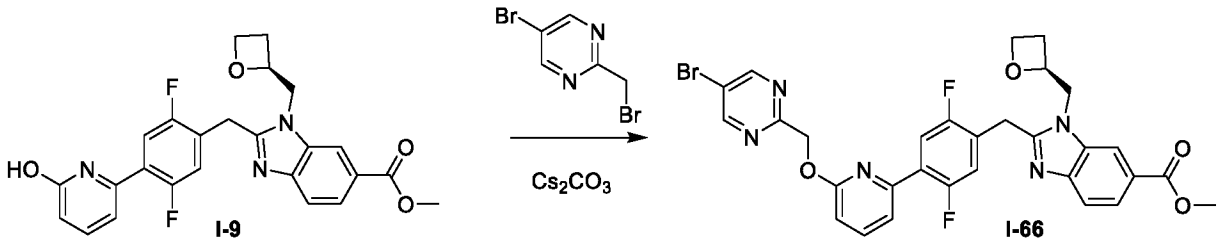
**Получение промежуточного соединения I-65**




**(5,5-Дифтор-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-ил)метанол (I-65-1):** 5,5-Дифтор-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-карбоновую кислоту (105 мг, 0,56 ммоль) растворяли ТГФ (3 мл) и перемешивали при 0 °C в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси добавляли по каплям 1 М раствор бора (3,4 мл) при 0°C в течение 30 мин. Удаляли ледяную баню и продолжали перемешивать при КТ в течение 7 ч. После этого реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и обрабатывали 3 М HCl (5 мл). Раствор нагревали в течение 1 ч при 50°C. По истечении времени раствор промывали EtOAc (2x), охлаждали водяной слой в ледяной бане и нейтрализовали 3 М NaOH. Раствор экстрагировали EtOAc (3x), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ($Na_2SO_4$) и концентрировали в вакууме с получением (5,5-дифтор-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-ил)метанола (**I-65-1**).

**2-(Бромметил)-5,5-дифтор-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол (I-65):** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-64**, с использованием **промежуточного соединения I-65-1**. ЭР/МС m/z 237 [M+H].

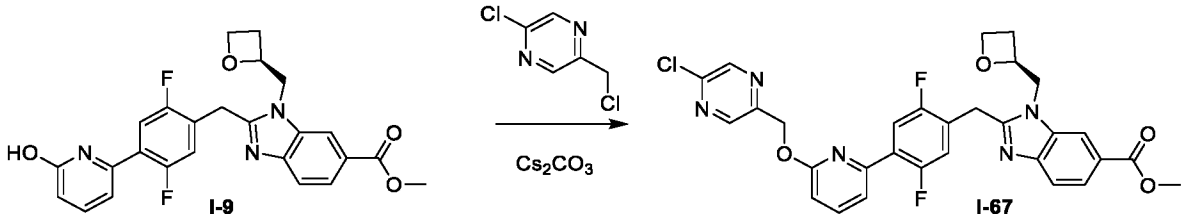
**Получение промежуточного соединения I-66**




**Метил-2-[[4-[6-[(5-бромпиридин-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-66).** Метил 2-[[4-[6-[(5-бромпиримидин-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-

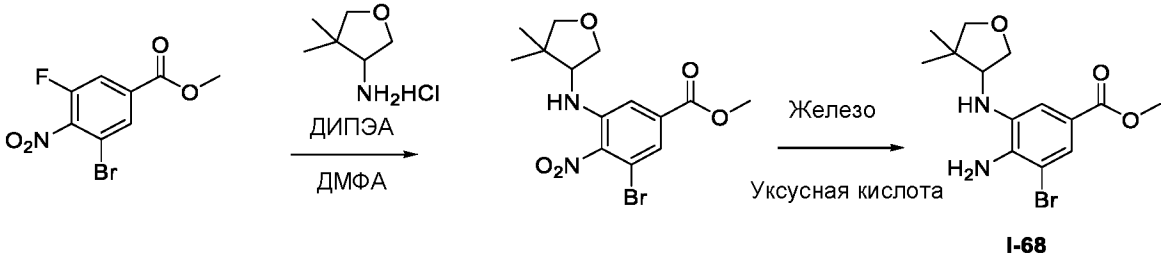
оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21,** с получением **I-66**. ЭР/МС: 637,4 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-67**




**Метил-2-[[4-[6-[(5-хлорпиразин-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-67).** Метил 2-[[4-[6-[(5-хлорпиразин-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21,** с получением **I-67**. ЭР/МС: 593 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-68**

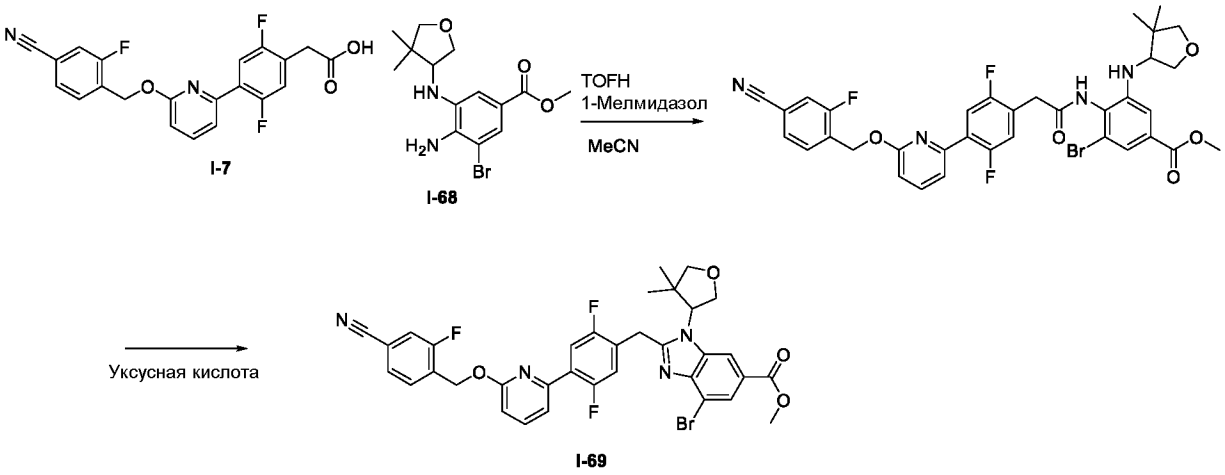



**Метил 3-бром-5-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил) амино-4-нитробензоат**. Метил-3-бром-5-фтор-4-нитробензоат (0,5 г, 1,8 ммоль) растворяли в круглодонной колбе объемом 100 мл, содержащей ДМФА (10 мл). Затем к раствору добавляли 4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид (0,46 г, 3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,63 мл, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. После этого смесь концентрировали для удаления большей части ТГФ и неочищенный материал растворяли в EtOAc (40 мл). Органические слои промывали 50% $NH_4Cl$ (2 x 10 мл) и солевым раствором (1 x 50 мл). Затем органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки: ЭР/МС: 374,2 (M+H+).

**Метил-4-амино-3-бром-5-[(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино]бензоат (I-68).** В 100 мл круглодонную колбу добавляли метил 3-бром-5-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил) амино-4-нитробензоат (0,58 г, 1,6 ммоль), железо (0,43 г, 7,8 ммоль) и уксусную кислоту (10 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 100°C в

течение 1 ч. После этого смесь фильтровали через целит для удаления катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **I-68**, которое использовали без дополнительной очистки: ЭР/МС: 344,2 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-69**

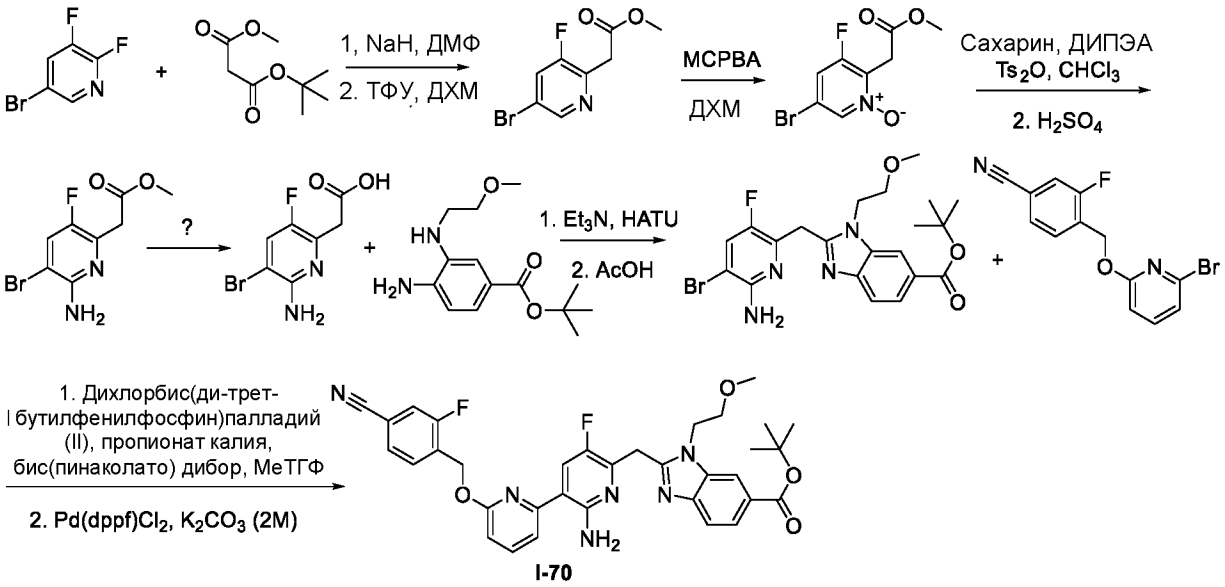



**Метил 3-бром-4-[[2-[4-[6-[(4-циано-2-фтор-фенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]ацетил]амино]-5-[(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино]бензоат.** К раствору **I-68** (200 мг, 0,58 ммоль) и **I-7** (180 мг, 0,45 ммоль) в MeCN (5 мл), охлажденному до 0 °C, добавляли 1-метилимидазол (239 мг, 0,23 мл, 2,9 ммоль), а затем N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (204 мг, 0,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 30 мин. По истечении 30 мин неочищенную смесь концентрировали в вакууме, затем распределяли между водой и EtOAc. Органический слой выделяли и промывали дополнительной частью воды и затем солевым раствором. Выделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 724,4 [M+H]+.

**Метил 7-бром-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-69).** Раствор метил-3-бром-4-[[2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]ацетил]амино]-5-[(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино]бензоата (100 мг, 0,14 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) нагревали при 80°C в течение 5 суток. Смесь концентрировали и распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой выделяли и высушивали над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией, концентрировали под вакуумом и

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-69**. ЭР/МС: 706,5 $[M+H]^+$.

**Получение промежуточного соединения I-70**




I-70

**Метил-2-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)ацетат:** Трет-бутилметилмалонат по каплям добавляли в суспензию NaH (60% в минеральном масле, 1,3 г, 34 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 5 °С и суспензию перемешивали в течение 5 мин. Затем по каплям добавляли 5-бром-2,3дифторпиридин и полученную суспензию нагревали до 60 °С и перемешивали при данной температуре в течение ночи. После этого добавляли $NH_4Cl$ и смесь экстрагировали простым эфиром. Органическую фазу промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл). Затем добавляли ТФУ (10 мл), полученный раствор нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке продукта: ЭР/МС: 248,2 ($M+H^+$).

**5-Бром-3-фтор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пиридин 1-оксид.** MCPBA (3,51 г, 16 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)ацетата (2,68 г, 11 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0 °С, и полученный раствор оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Затем смесь разводили гексанами (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке продукта: ЭР/МС: 265,2 ($M+H^+$).

**Метил-2-(6-амино-5-бром-3-фторпиридин-2-ил)ацетат.** п-Толуолсульфоновый ангидрид (1,5 г) в течение 1,5 ч добавляли в раствор 5-бром-3-фтор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пиридин 1-оксида (1,24 г, 4,7 ммоль), сахарина (6,3 г, 34 ммоль) и ДИПЭА

(6,5 мл, 38 ммоль) в хлороформе (5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого добавляли дополнительное количество п-толуолсульфонового ангидрида (1,3 г) и перемешивали в течение 1 ч. По истечении одного часа добавляли дополнительное количество п-толуолсульфонового ангидрида (2,0 г) и перемешивали в течение выходных. Реакцию гасили $Na_2CO_3$ и фильтровали. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывали 10% лимонной кислотой, сушили, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны). Полученный продукт суспендировали в 2 М $H_2SO_4$ (4 мл) и перемешивали при 90 °С в течение 18 ч, нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 24 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат промывали $CHCl_3$. Водную фазу ощелачивали NaOH до pH ~ 7 и фильтровали. Фильтрат окисляли до pH ~5 и экстрагировали $CHCl_3$ (3x). Органические вещества высушивали и концентрировали до указанного в названии продукта. ЭР/МС: 249,0 ($M+H^+$). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,59 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,80 (д, J = 2,2 Гц, 2H). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ –137,76 (д, J = 7,5 Гц).

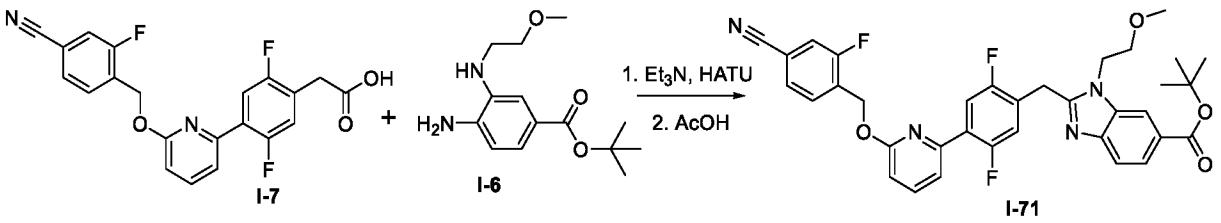
**2-(6-Амино-5-бром-3-фторпиридин-2-ил)уксусная кислота.** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-7** (стадия 2), заменяя метил 2-(6-амино-5-бром-3-фторпиридин-2-ил)ацетат на метил 2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторфенил)ацетат.

**Трет-бутил-2-((6амино-5-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, используя 2-(6-амино-5-бром-3-фторпиридин-2-ил)уксусную кислоту вместо 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусной кислоты и трет-бутил-4-амино-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат вместо метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоата. ЭР/МС: 481,1 ($M+H^+$). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,07 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,57–4,39 (м, 4H), 3,70 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 1,65 (с, 9H).

**Трет-бутил-2-((2'-амино-6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5'-фтор-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-70). I-70** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-7**, используя дихлорбис(ди-трет-бутилфенилфосфин)палладий(II) вместо $Pd(dppf)Cl_2$ на стадии 1 и трет-бутил-2-((6-амино-5-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

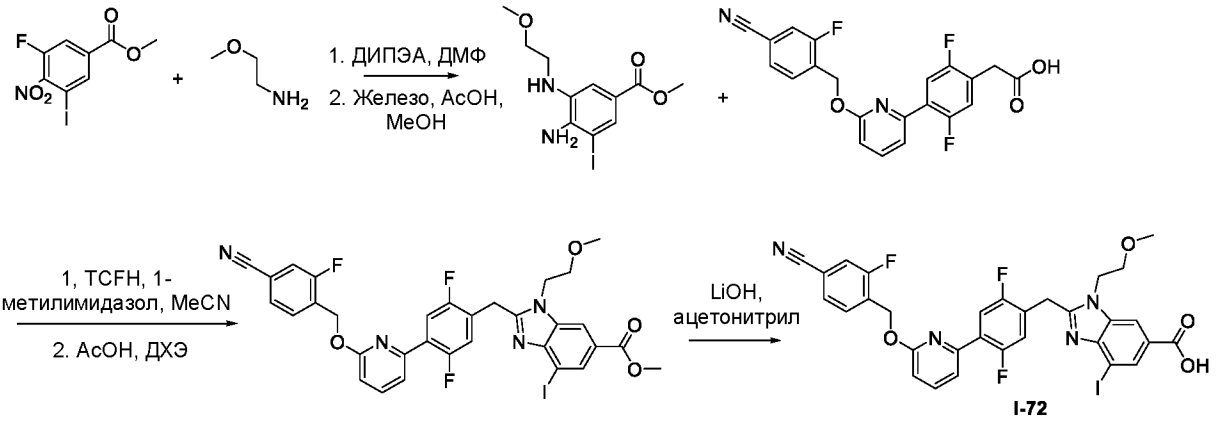
бензо[d]имидазол-6-карбоксилат вместо метил 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетата. ЭР/МС: 627,5 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-71**




**Трет-бутил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-71).** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, с использованием промежуточного соединения **I-6** и промежуточного соединения **I-7.** ЭР/МС: 629,5 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-72**



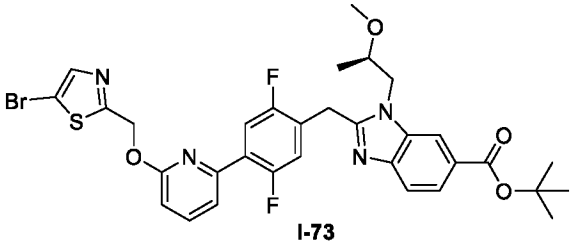

**Метил 4-амино-3-йод-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат.** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**. Восстановление осуществляли путем перемешивания железа (603 мг, 10,8 ммоль), уксусной кислоты (12,0 мл, 1,8 ммоль) и неочищенного метил 3-йод-5-(2-метоксиэтиламино)-4-нитробензоата (821 мг, 2,16 ммоль) в метаноле (5,0 мл) до образования конденсата в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ, фильтровали, органические вещества высушивали, фильтровали, концентрировали и переносили в неочищенноме виде.

**Метил-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-йодо-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-13**,

используя метил 4-амино-3-йод-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат и промежуточное соединение **I-7.**

**2-[[4-[6-[(4-Циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-йодо-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (I-72).** В 8 мл стеклянном флаконе раствор метил-2-[[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-йод-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (105 мг, 0,15 ммоль) и гидроксида лития, моногидрата (25 мг, 0,59 ммоль) в ТГФ/воде (2 : 1, 3 мл) нагревали при 70°C до завершения реакции (15 мин). После завершения реакции добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (0,3 мл) и сразу очищали раствор с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: $MeCN/H_2O$) с получением **I-72**. ЭР/МС: 699,1.

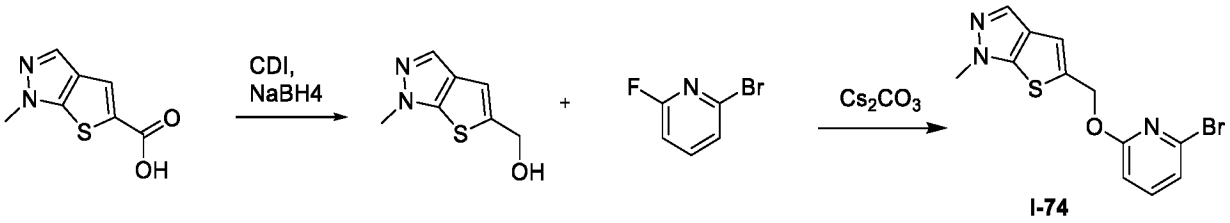
**Получение промежуточного соединения I-73**




**I-73**

**Трет-бутил(R)-2-(4-(6-((5-бромтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-73).** Трет-бутил(R)-2-(4-(6-((5-бромтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя **I-26** на **I-4.** ЭР/МС: 686,8 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-74:**



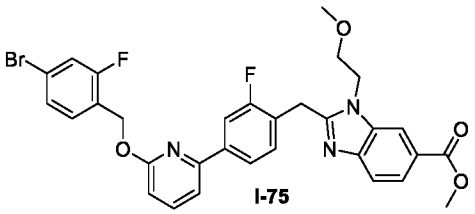

**I-74**

**(1-Метилтиено[2,3-c]пиразол-5-ил)метанол.** К раствору 1-метилтиено[2,3-c]пиразол-5-карбоновой кислоты (140 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли CDI (249 мг, 1,54 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. После этого добавляли частями $NaBH_4$ (145 мг, 3,84 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. По завершении добавляли MeOH (2 мл) и неочищенную смесь сразу концентрировали. Неочищенный остаток очищали

колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: (EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 169,1 ($M+H^+$).

**5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-1-метил-тиено[2,3-c]пиразол (I-74).** К раствору 2-бром-6-фтор-пиридина (122 мг, 0,69 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли (1-метилтиено[2,3-c]пиразол-5-ил)метанол (106 мг, 0,63 ммоль) и карбонат цезия (411 мг, 1,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °C. По завершении реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-74**. ЭР/МС: 326,1 ($M+H^+$).

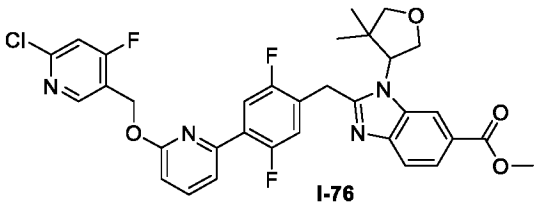
**Получение промежуточного соединения I-75**



I-75

**Метил 2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-75).** Метил 2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, как описано для промежуточного соединения **I-19**, заменяя **I-2** на **I-96**. ЭР/МС: 623,3 ($M+H^+$).

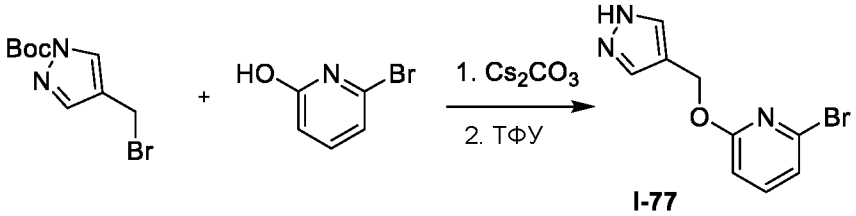
**Получение промежуточного соединения I-76**



I-76

**Метил 2-(4-(6-((6-хлор-4-фторпиридин-3-ил) метокси) пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-76).** Метил 2-(4-(6-((6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-23**, заменяя **I-25** на **I-4**. ЭР/МС: 638,0 ($M+H^+$).

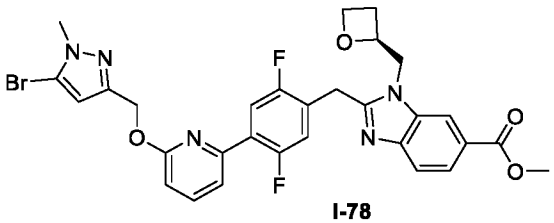
**Получение промежуточного соединения I-77**




**I-77**

**2-Бром-6-(1H-пиразол-3-илметокси)пиридин (I-77).** К раствору 6-бромпиридин-2-ола (180 мг, 1,0 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли карбонат цезия (482 мг, 1,5 ммоль) и трет-бутил-3-(бромметил)пиразол-1-карбоксилат (378 мг, 1,4 ммоль), после чего реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: (EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. Полученный таким образом трет-бутил-3-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]пиразол-1-карбоксилат (343 мг, 0,97 ммоль) растворяли в ДХМ (4,4 мл) и ТФУ (1,1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь разводили EtOAc (25 мл), промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ до тех пор, пока не прекратилось выделение газа, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением **I-77**, которое использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: 254,2, 256,2 ($M+H^+$).

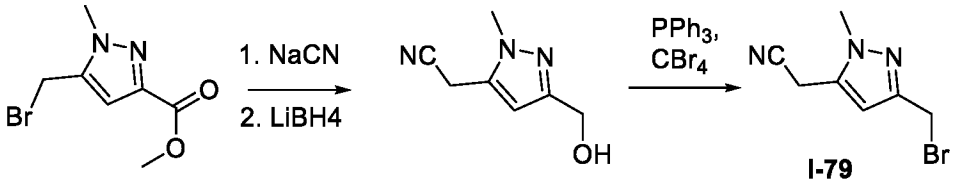
**Получение промежуточного соединения I-78**




**I-78**

**Метил (S)-2-(4-(6-((5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-78).** Метил (S)-2-(4-(6-((5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя 5-бром-3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 638,0, 640,0 ($M+H^+$).

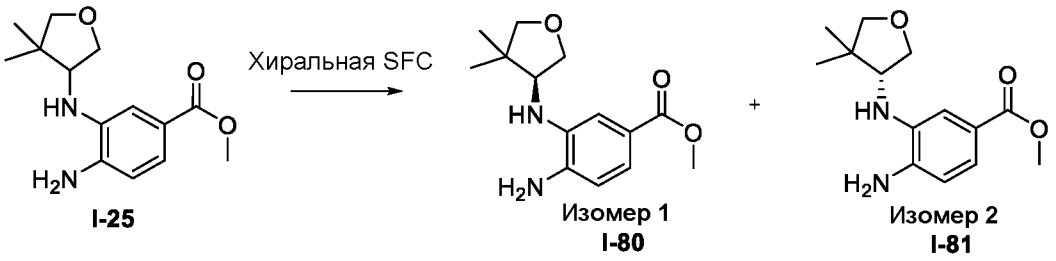
**Получение промежуточного соединения I-79**




**2-[5-(Гидроксиметил)-2-метил-пиразол-3-ил]ацетонитрил.** К раствору метил 5-(бромметил)-1-метил-пиразол-3-карбоксилата (750 мг, 3,22 ммоль) в ДМФА (9,5 мл) и воде (1,2 мл) добавляли цианид натрия (241 мг, 4,83 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3,5 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: (EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. Полученный таким образом метил 5-(цианометил)-1-метилпиразол-3-карбоксилат (328 мг, 1,83 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли борогидрид лития (2,0 М в ТГФ, 1,83 мл, 3,66 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 6 ч, после чего добавляли дополнительный борогидрид лития (2,0 М в ТГФ, 1,83 мл, 3,66 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили дополнительной порцией воды (5 мл), разведенной EtOAc (50 мл), и отделяли слои. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: (EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта.

**2-[5-(Бромметил)-2-метил-пиразол-3-ил]ацетонитрил (I-79).** 2-[5-(Гидроксиметил)-2-метил-пиразол-3-ил]ацетонитрил (100 мг, 0,662 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,65 мл) и добавляли трифенилфосфин (0,208 г, 0,794 ммоль) с последующим добавлением карбонтетрабромида (0,263 г, 0,794 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 5 мин, после чего реакцию гасили добавлением воды (5 мл), разведенной EtOAc (25 мл), и слои разделяли. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-79**. ЭР/МС: 214,0, 216,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточных соединений I-80 и I-81 (способ 1):**




**Метил-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-80, I-81).** Метил 4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат в виде смеси 2 стереоизомеров отделяли хиральной СФХ (колонка СФХ IB со смесителем EtOH) с получением двух различных стереоизомеров.

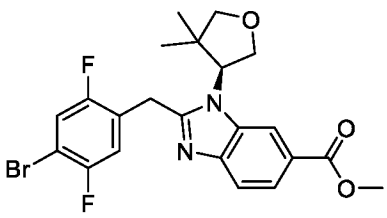
**Метил(S)-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат, изомер 1 (I-80).** Выделяют более раннее элюирование двух изомеров с помощью хиральной СФХ (4,6 x 100 мм, 5 мкм, колонка IB, 10% EtOH в $CO_2$). ЭР/МС: 265,2 ($M+H^+$).

**Метил (R)-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат, изомер 2 (I-81).** Выделен как позже элюированный из двух изомеров с помощью хиральной СФХ (4,6 x 100 мм, 5 мкм, колонка IB, 10% EtOH в $CO_2$). ЭР/МС: 265,2 ($M+H^+$).

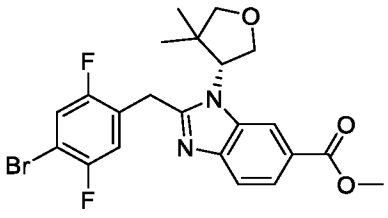
**Получение промежуточного соединения I-80 (способ 2):**

**Метил 4-амино-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат, изомер 2 (I-80).** Раствор метил 3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоата (промежуточное соединение **I-100**, 17,8 г, 60,5 ммоль) в EtOAc (380 мл) трижды дегазировали аргоном, а затем вакуумом. Добавляли палладий на угле (10,0%, 6,07 г, 5,70 ммоль). Смесь трижды дегазировали аргоном, а затем вакуумом и перемешивали при КТ в атмосфере водорода до завершения реакции. Суспензию фильтровали через целитовую пробку и промывали EtOAc. Смесь концентрировали с получением метил 4-амино-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоата, который переносили на следующие стадии без дополнительной очистки. ЭР/МС: 265,0 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,49 (дд, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 9,1, 6,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,76 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,72–3,63 (м, 2H), 3,63–3,59 (м, 1H), 1,22 (с, 3H), 1,15 (с, 3H).

**Получение промежуточных соединений I-82 и I-83 (способ 1):**



Изомер 1
**I-82**



Изомер 2
**I-83**

**Метил 2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-82, I-83). I-82** и **I-83** получали отдельно способом, описанным для промежуточного соединения **I-8**, заменяя **I-80** (для промежуточного соединения **I-82**) и **I-81** (для промежуточного соединения **I-83**) на **I-4**.

**Метил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат изомер 1 (I-82):** ЭР/МС: 479,0, 481,0 ($M+H^+$).

**Метил(R)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат изомер 2 (I-83):** ЭР/МС: 479,0, 481,0 ($M+H^+$).

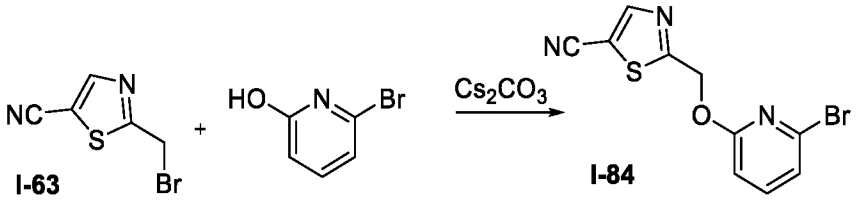
**Получение промежуточного соединения I-82 (способ 2):**

**Метил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (промежуточное соединение I-82).** К раствору 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусной кислоты (3301 мг, 13,2 ммоль), метил 4-амино-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоата (промежуточное соединение **I-80**, 3,16 г, 12,0 ммоль) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфата (6360 мг, 16,7 ммоль) в ДМФА (20 мл) и $CH_3CN$ (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (10,2 мл, 58,4 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к смеси добавляли 0,2 экв. 2-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)уксусную кислоту (600 мг, 2,39 ммоль) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (930 мг, 2,39 ммоль) и продолжали перемешивание до тех пор, пока не произошло полное превращение в продукт. Неочищенную реакционную смесь разбавляли 200 мл EtOAc и промывали насыщенным $NH_4Cl$ (200 мл), 5% LiCl (100 мл), насыщенным $NaHCO_3$ (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия с получением метил 4-[[2-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)ацетил]амино]-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоата.

Раствор метил-4-[[2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетил]амино]-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоата (5,96 г, 12,0 ммоль) в AcOH (60 мл)

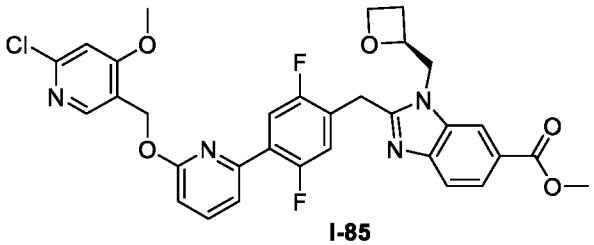
нагревали до 180°C в микроволновом реакторе в течение 90 мин. Смесь концентрировали, затем разводили EtOAc и промывали насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором. Смесь сушили над сульфатом натрия и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением метил 2-[(4-бром-2,5-дифтор-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение **I-82**). ЭР/МС: 478,6, 480,6 ($M+H^+$). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,55 (с, 1H), 8,02 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,7, 5,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,4, 6,3 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 10,5 Гц, 2H), 4,40 (дд, J = 11,1, 7,3 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,97 (с, 4H), 3,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 0,67 (с, 3H).

**Получение промежуточного соединения I-84**



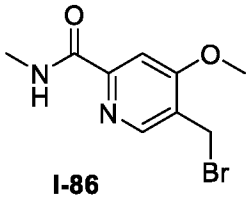

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]тиазол-5-карбонитрил (I-84).** К раствору 6-бромпиридин-2-ола (500 мг, 2,9 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2-(бромметил)тиазол-5-карбонитрил (**I-63**) (584 мг, 2,9 ммоль) и карбонат цезия (1,34 г, 4,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 65 °C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-84**. ЭР/МС: 296,0, 298,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-85**




**Метил-2-[[4-[6-[(6-хлор-4-метокси-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-85).** Метил 2-[[4-[6-[(6-хлор-4-метокси-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-23**, заменяя 5-(бромметил)-2-хлор-4-метоксипиридин на 5-(бромметил)-2-хлор-4-фторпиридин. ЭР/МС: 621,2 ($M+H^+$).

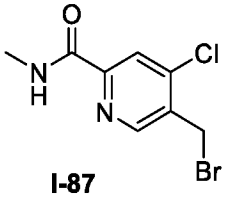
**Получение промежуточного соединения I-86**




I-86

**5-(Бромметил)-4-метокси-N-метилпиколинамид (I-86).** 5-(Бромметил)-4-метокси-N-метилпиколинамид получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-53**, заменяя метиламин HCl на 1-аминоциклопропан-1-карбонитрил. ЭР/МС: 259,2, 261,2 ($M+H^+$).

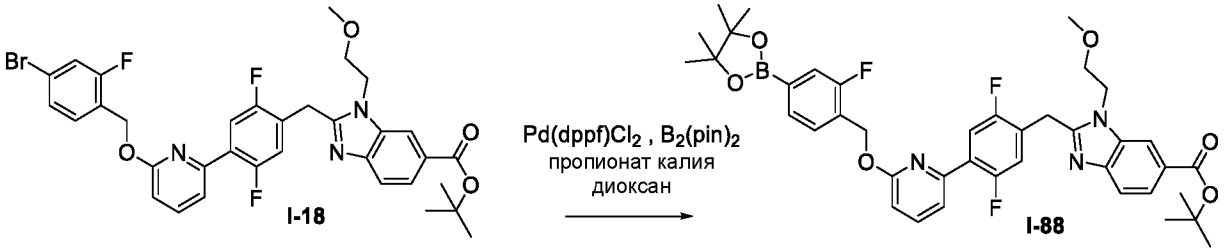
**Получение промежуточного соединения I-87**




I-87

**5-(Бромметил)-4-хлор-N-метилпиколинамид (I-87).** 5-(Бромметил)-4-хлор-N-метилпиколинамид получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-53**, заменяя метиламин HCl на 1-аминоциклопропан-1-карбонитрил и 4-хлор-5-метилпиколиновую кислоту на 4-метокси-5-метилпиколиновую кислоту. ЭР/МС: 263,0, 265,0 ($M+H^+$).

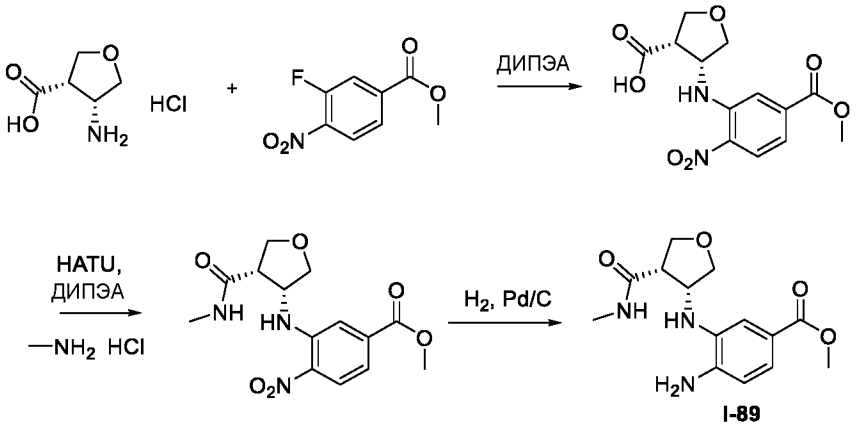
**Получение промежуточного соединения I-88**




**Трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-88):** К раствору трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-бром-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (300 мг, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (179 мг, 0,70 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (33 мг, 0,044 ммоль) и пропионат калия (148 мг, 1,3 ммоль). Аргон барботировали через реакционную смесь в

течение 1 мин, после чего реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 110 °C в течение 45 мин в микроволновом реакторе. После завершения реакционную смесь непосредственно концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-88**. ЭР/МС: 730,8 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-89**

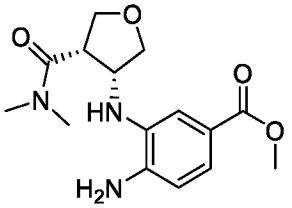



**(3S,4R)-4-(5-Метоксикарбонил-2-нитро-анилино)тетрагидрофуран-3-карбоновая кислота.** К раствору гидрохлорида метил 3-фтор-4-нитробензоата (700 мг, 3,52 ммоль) и (3S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты(648 мг, 17,6 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (3,1 мл, 17,6 ммоль) и полученный раствор нагревали до 70 °C в течение 3 суток. По завершении реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали с получением желаемого продукта, который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: 311,2 ($M+H^+$).

**Метил 3-[[(3R,4S)-4-(метилкарбамоил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитро-бензоат.** (3S,4R)-4-(5-Метоксикарбонил-2-нитро-анилино)тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту (370 мг, 0,00119 моль), 1-гидроксибензотриазол гидрат (0,192 г, 0,00125 моль) и метиламин (2000 ммоль/л в ТГФ, 1,19 мл, 0,00239 моль) растворяли в тетрагидрофуране (8,00 мл) и триэтиламине (0,151 г, 0,00149 моль) и затем добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (0,251 г, 0,00131 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта, который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: 324,2 ($M+H^+$).

**Метил-4-амино-3-[[(3R,4S)-4-(метилкарбамоил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-89).** К раствору метил 3-[[(3R,4S)-4-(метилкарбамоил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоат (168 мг, 0,52 ммоль) в EtOH (2 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли палладий на угле (10%, 111 мг, 0,10 ммоль). Затем реакционную смесь продували газообразным $H_2$ и перемешивали при 1 атм $H_2$ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали и неочищенный остаток **I-89** использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: 294,2 ($M+H^+$).

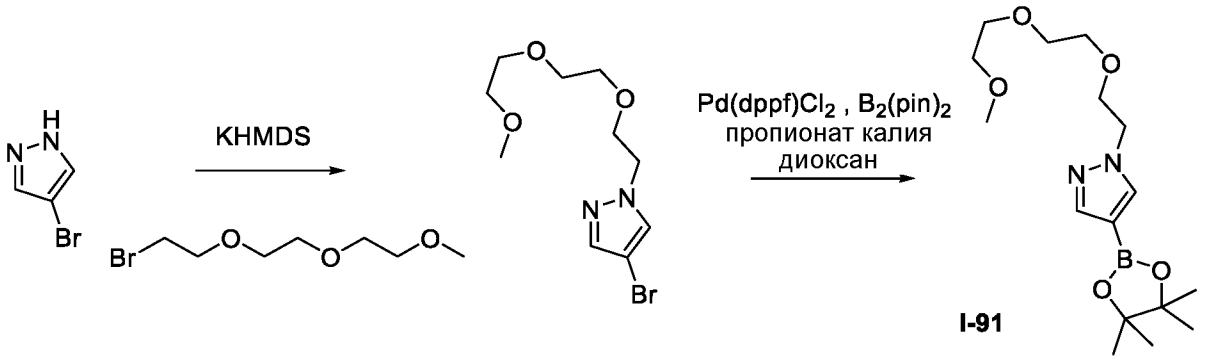
**Получение промежуточного соединения I-90**



**I-90**

**Метил-4-амино-3-(((3R,4S)-4-(метилкарбамоил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-90).** Метил 4-амино-3-(((3R,4S)-4-(диметилкарбамоил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-89**, заменяя диметиламин на метиламин. ЭР/МС: 308,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-91**



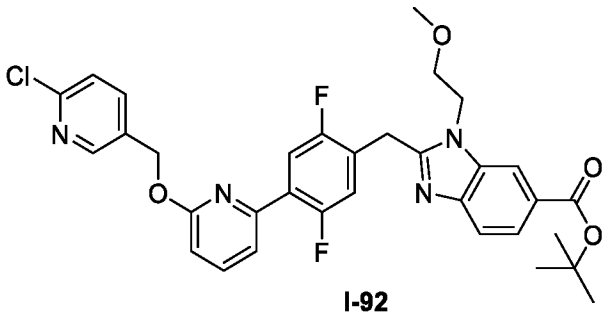

**I-91**

**4-Бром-1-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этил]пиразол.** К раствору 4-бром-1H-пиразола (100 мг, 0,68 ммоль) в 2-Me тетрагидрофуране (2 мл) добавляли калия бис(триметилсилил)амид (204 мг, 1,0 ммоль) и 1-[2-(2-бромэтокси)этокси]-2-метокси-этан (309 мг, 1,4 ммоль) и нагревали до 50 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл),

сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта, который использовали без дополнительной очистки. ЭР/МС: 293,3 ($M+H^+$).

**1-[2-[2-(2-Метоксиэтокси)этокси]этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (I-91).** 4-Бром-1-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этил]пиразол превращали в 1-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (**I-91**) способом, описанным для промежуточного соединения **I-88**. ЭР/МС: 341,1 ($M+H^+$).

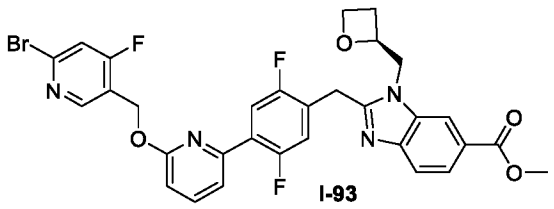
**Получение промежуточного соединения I-92**



**I-92**

**Трет-бутил-2-(4-(6-((6-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6- (I-92).** Трет-бутил-2-(4-(6-((6-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6- получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-18**, заменяя 5-(бромметил)-2-хлорпиридин на 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол. ЭР/МС: 621,2 ($M+H^+$).

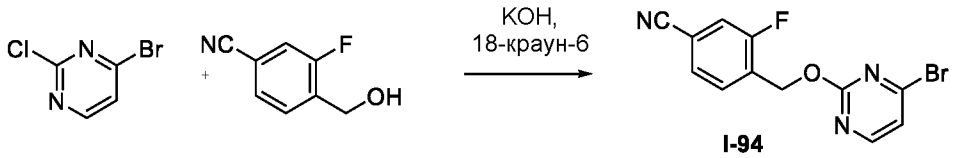
**Получение промежуточного соединения I-93**



**I-93**

**Метил(S)-2-(4-(6-((6-бром-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-93).** Метил (S)-2-(4-(6-((6-бром-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-19**, заменяя 2-бром-5-(бромметил)-4-фторпиридин на 4-бром-1-(бромметил)-2-фтор-бензол. ЭР/МС: 654,0, 656,0 ($M+H^+$).

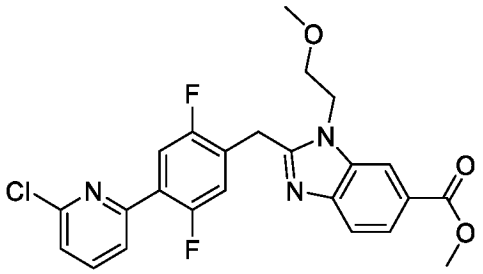
**Получение промежуточного соединения I-94**




I-94

**4-[(4-Бромпиримидин-2-ил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-94).** 4-Бром-2-хлорпиримидин (1,7 г, 8,8 ммоль), 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрил (1,46 г, 9,7 ммоль), гидроксид калия (542 мг, 9,7 ммоль), 18-краун-6 (116 мг, 0,44 ммоль) и толуол (20 мл) нагревали при 110 °C в течение 2 часов. По завершении реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (25 мл), промывали солевым раствором (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-94.** ЭР/МС: 309,2 ($M+H^+$).

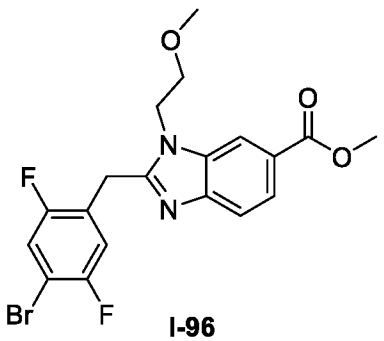
**Получение промежуточного соединения I-95**




I-95

**Метил-2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-95):** Метил (S)-2-(4-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-12**, заменяя **I-1** на **I-6**. ЭР/МС: 472,8 ($M+H^+$).

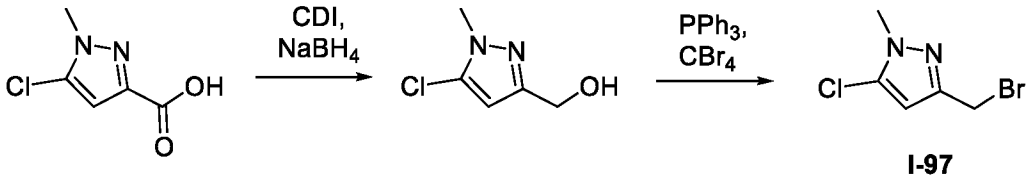
**Получение промежуточного соединения I-96**




I-96

**Метил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-96).** Метил-2-(2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусной кислотой. ЭР/МС: 439,8 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-97:**

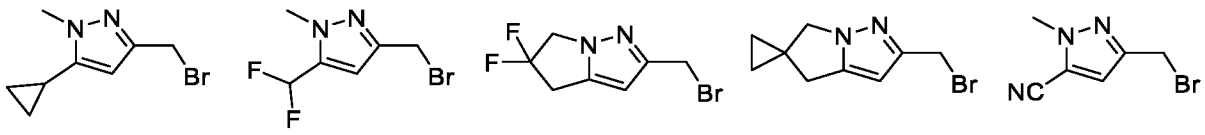



**I-97**

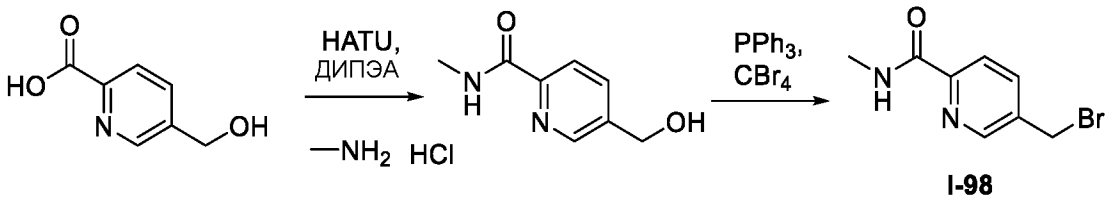
**(5-Хлор-1-метил-пиразол-3-ил)метанол.** 5-Хлор-1-метил-пиразол-3-карбоновую кислоту (700 мг, 4,36 ммоль) растворяли в ТГФ (20,0 мл) и добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,41 г, 8,72 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По завершении смесь охлаждали до 0 °С и медленно добавляли раствор боргидрида натрия (0,825 г, 21,8 ммоль) в воде (3,30 мл), после чего смесь оставляли нагреваться до КТ в течение 40 мин. После завершения добавляли метанол (5 мл), реакционную смесь сразу концентрировали и очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc / гексан) с получением желаемого продукта.

**3-(Бромметил)-5-хлор-1-метил-пиразол (I-97).** (5-Хлор-1-метил-пиразол-3-ил)метанол (550 мг, 3,75 ммоль) растворяли в ДХМ (25,0 мл) и добавляли связанный с полимером (4-дифенилфосфанилфенил) (78,7%, 1,50 г, 0,00450 моль). Реакционную смесь охлаждали до 0°С и одной порцией добавляли тетрабромид углерода (1,49 г, 0,00450 моль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-97.** ЭР/МС: 209,0, 211,0 ($M+H^+$).

**Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным для промежуточного соединения I-97:**

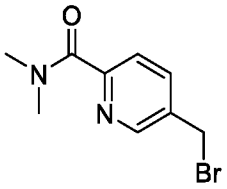



**Получение промежуточного соединения I-98**

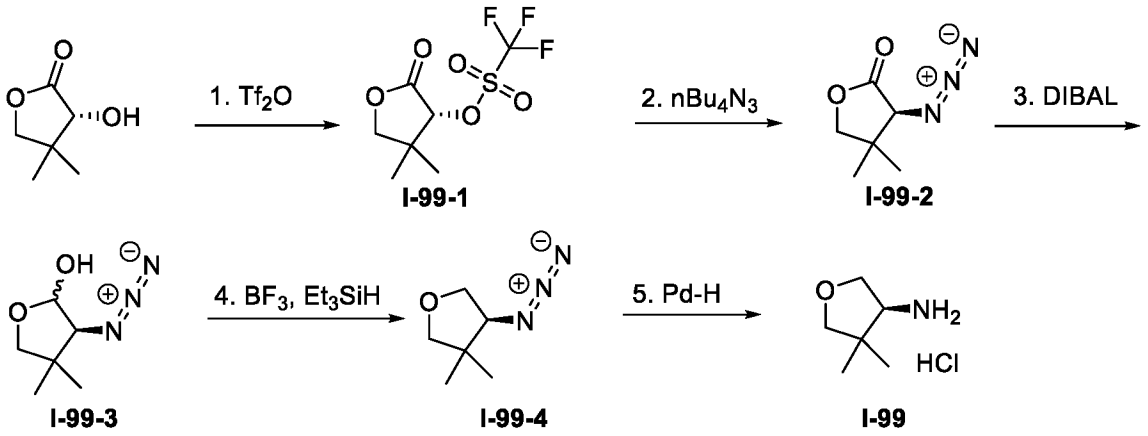



**5-(Гидроксиметил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид.** 5-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (400 мг, 2,61 ммоль), гидрохлорид метанамина (194 мг, 2,87 ммоль) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (1192 мг, 3,14 ммоль) растворяли в ДМФА (5,00 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,27 мл, 13,1 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл), промывали солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 167,2 ($M+H^+$). **5-(Бромметил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (I-98).** 5-(Гидроксиметил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (106 мг, 0,638 ммоль) и трифенилфосфин (0,167 г, 0,638 ммоль) разбавляли в дихлорметане (2,60 мл) и добавляли тетрабромид углерода (0,212 г, 0,638 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. После завершения реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением **I-98.** ЭР/МС: 229,0 ($M+H^+$).

**Следующее промежуточное соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения I-98:**



**Получение промежуточного соединения I-99**




**(R)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил трифторметансульфонат (I-99-1).** В круглодонную колбу загружали (D)-(-)-пантолактон (4,20 г, 32,3 ммоль, 1,0 эквивалент). Добавляли безводный дихлорметан (20 мл) и пиридин (3,39 мл, 42,0 ммоль, 1,30 эквивалента) и полученный раствор охлаждали до –78 °C. К реакционной смеси медленно добавляли раствор ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (5,96 мл, 35,4 ммоль, 1,10 эквивалента) в дихлорметане (100 мл) через капельную воронку с перемешиванием при –78°C. После добавления продолжали перемешивать смесь при –78°C в течение 30 мин, после чего ледяную баню удаляли. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток растворяли в этиловом эфире (200 мл) и промывали 10% водным бикарбонатом натрия (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил трифторметансульфоната. $^1$H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ = 5,10 (с, 1 H), 4,13 (д, J = 9,5 Гц, 1 H), 4,07 (д, J = 9,5 Гц, 1 H), 1,28 (с, 3 H), 1,18 (с, 3 H).

**(S)-3-Азидо-4,4-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (I-99-2).** В круглодонную колбу загружали азид тетрабутиламмония (10,5 г, 36,8 ммоль, 1,15 эквивалента). Добавляли безводный толуол (50 мл) и полученный раствор охлаждали до 0 °C. Раствор (R)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил трифторметансульфоната (8,40 г, 32 ммоль, 1,0 эквивалент) в толуоле (50 мл) медленно добавляли через капельную воронку при 0°C. Смесь выдерживали при 0°C в течение 30 минут перед удалением охлаждающей бани и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разводили этиловым эфиром (200 мл) и промывали 10% водным бикарбонатом натрия (200 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным

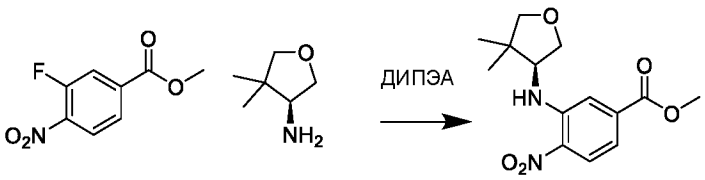
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-3-азидо-4,4-диметилдигидрофуран-2(3H)-она. Неочищенный материал немедленно переносили на следующую стадию без очистки.

**3-Азидо-4,4-диметилтетрагидрофуран-2-ол (I-99-3).** 3-Азидо-4,4-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (4,16 г, 26,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл), охлаждали до –78 °C, затем при такой же температуре медленно добавляли диизобутилалюминия гидрид (1,0 M в толуоле) (32,2 мл, 32,2 ммоль, 1,2 эквивалента). Смесь перемешивали при –78 °C в течение 2 ч, пока не оставалось исходного материала. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора тартарата натрия (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 X 50 мл). Органический экстракт сушили безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (силикагель) с получением 3-азидо-4,4-диметилтетрагидрофуран-2-ола. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) $\delta$ = 5,58–5,29 (м, 1 H), 3,93–3,76 (м, 2 H), 3,66–3,50 (м, 2 H), 1,19–1,08 (м, 6 H)

**4-Азидо-3,3-диметилтетрагидрофуран (I-99-4).** 3-Азидо-4,4-диметилтетрагидрофуран-2-ол растворяли в дихлорметане (80 мл), охлаждали до –78 °C, затем при такой же температуре медленно добавляли $BF_3 \cdot Et_2O$ (3,6 мл, 28,7 ммоль, 1,5 эквивалента) с последующим добавлением триэтилсилана (6,1 мл, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 4 ч, пока не оставалось исходного материала. К реакционной смеси затем добавляли воду (100 мл). Полученные фазы отделяли, затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 X 50 мл). Органический экстракт сушили безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (силикагель) с получением (S)-4-азидо-3,3-диметилтетрагидрофурана. $^1$H ЯМР (400 МГц, CDCl3) = 4,17 (дд, J = 6,1, 9,8 Гц, 1 H), 3,77 (дд, J = 3,9, 9,8 Гц, 1 H), 3,65 (дд, J = 3,9, 6,1 Гц, 1 H), 3,58–3,50 (м, 2 H), 1,13 (д, J = 6,1 Гц, 6 H).

**4,4-Диметилтетрагидрофуран-3-амин (I-99).** 4-Азидо-3,3-диметилтетрагидрофуран (1,89 г, 13,4 ммоль) растворяли в этилацетате (50 мл), добавляли 10% палладий на угле (2,14 г, 2,0 ммоль, 0,15 эквивалента). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов при давлении водорода 1 атм перед фильтрацией через пробку из целита. До концентрации в вакууме раствор подкисляли 4 M HCl в метаноле (5,0 мл) с получением (S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амина в виде гидрохлоридной соли. $^1$H ЯМР (400 МГц, CDCl3) = 4,09–4,05 (м, 1H), 3,72–3,68 (м, 1H), 3,59–3,56 (м, 1H), 3,44–3,42 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 1,07 (с, 6H).

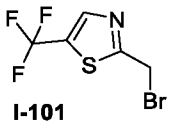
**Получение промежуточного соединения I-100**




I-99 I-100

**Метил-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоат (I-100).** К суспензии метил-3-фтор-4-нитробензоата (15,0 г, 75,3 ммоль) и (3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида (промежуточное соединение **I-99**, 12,6 г, 82,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) и ДМФА (50 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (65,6 мл, 377 ммоль). Полученный раствор нагревали при 80 °C в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь разводили EtOAc (300 мл), промывали 5% LiCl (250 мл) и солевым раствором (250 мл). Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением метил 3-[[(3S)-4,4диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоата. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,24 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 9,2, 6,8 Гц, 1H), 4,02 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,76–3,64 (м, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,18 (с, 3H). ЭР/МС: 295,0 (M+H+).

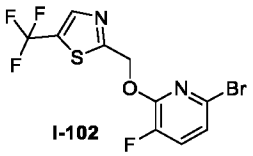
**Получение промежуточного соединения I-101**




I-101

**2-(Бромметил)-5-(дифторметил)тиазол (I-101).** К [5-(трифторметил)тиазол-2-ил]метанолу (100 мг, 0,546 ммоль) в атмосфере аргона добавляли ДХМ (5,5 мл). Смесь охлаждали до 0 °C. Затем добавляли трифенилфосфин (150 мг, 0,573 ммоль), а затем тетрабромид углерода (190 мг, 0,573 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Смесь очищали непосредственно с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc в градиенте гексана) с получением 2-(бромметил)-5-(трифторметил)тиазола (промежуточное соединение **I-101** ). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H).

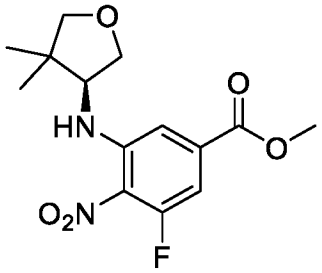
**Получение промежуточного соединения I-102**



I-102

**2-[(6-Бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)тиазол (промежуточное соединение I-102).** 6-Бром-2-хлор-3-фторпиридин (3,00 г, 14,3 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20,0 мл), затем добавляли [5-(трифторметил)тиазол-2-ил]метанол (1,52 мл, 14,7 ммоль) и карбонат цезия (9,29 г, 28,5 ммоль). Смесь нагревали до 60°C до израсходования всего исходного материала, как определено методом ЖХМС. Смесь фильтровали для удаления $C_2CO_3$ промывали EtOAc и концентрировали in vacuo. С помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc в гексане) получали 2-[(6-бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторэтил)тиазол (промежуточное соединение **I-102**). ЭР/МС m/z: 358 ($M+H^+$).

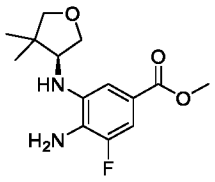
**Получение промежуточного соединения I-103**



**I-103**

**Метил(S)-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фтор-4-нитробензоат (промежуточное соединение I-103)**. К раствору метил 3,5-дифтор-4-нитробензоата (2,21 г, 10,2 ммоль) и (S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амин гидрохлорида (промежуточное соединение **I-99**, 1,70 г, 11,2 ммоль) в тетрагидрофуране (12,5 мл) и N,N-диметилформамида (6,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (8,86 мл, 50,9 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи перед охлаждением до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z: 313,3 (M+H+).

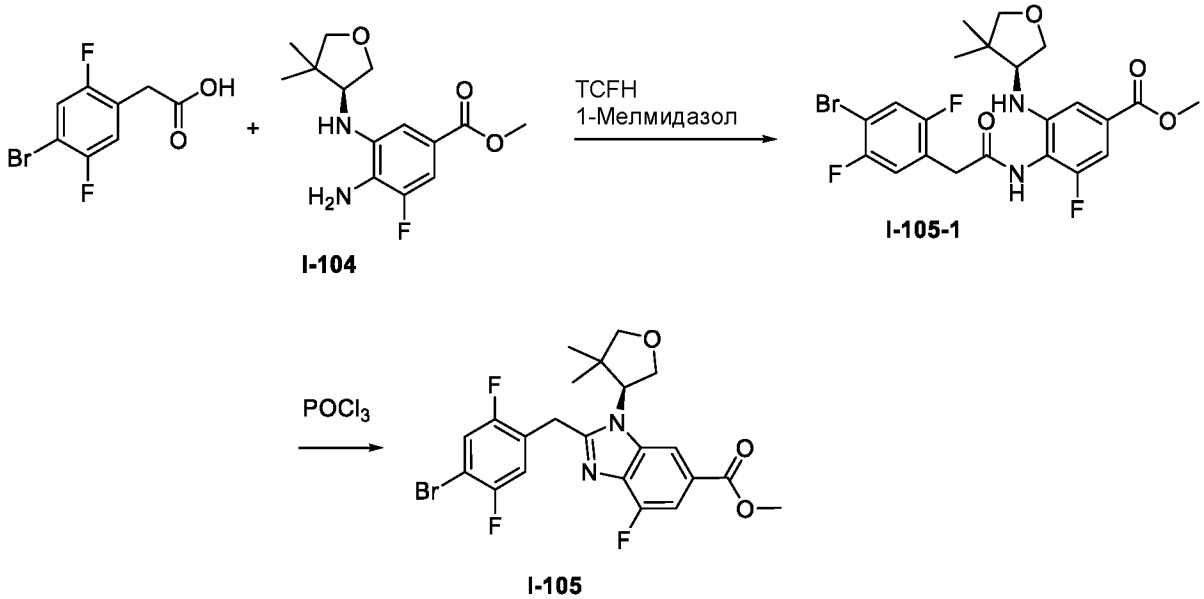
**Получение промежуточного соединения I-104**



**I-104**

**Метил(S)-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фторбензоат (промежуточное соединение I-104).** Метил(S)-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фтор-4-нитробензоат (промежуточное соединение **I-103**, 2,88 г, 10,2 ммоль) растворяли в EtOAc и помещали в атмосферу аргона. К данной смеси добавляли 10% палладий на угле (1,08 г, 1,02 ммоль), и затем смесь помещали в атмосферу газообразного водорода. Смесь перемешивали в течение ночи, затем смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc/гексан) получали метил(S)-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фторбензоат (промежуточное соединение **I-104**). ЭР/МС m/z: 283,2 $(M + H)^+$.

**Получение промежуточного соединения I-105**

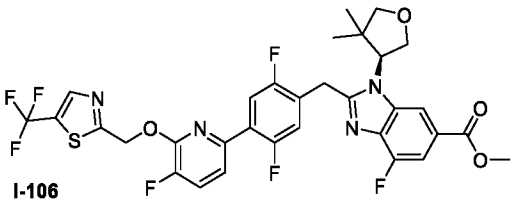



**Метил(S)-4-(2-(4-бромо-2,5-дифторфенил)ацетамидо)-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фторбензоат (I-105-1).** К раствору метил(S)-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фторбензоата (промежуточное соединение **I-104**, 2000 мг, 7,08 ммоль) и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусной кислоты (1867 мг, 7,44 ммоль) в MeCN (10,0 мл) и охлажденному до 0°C добавляли 1-

метилимидазол (2,91 г, 2,82 мл, 35,4 ммоль) с последующим добавлением *N,N,N',N'*-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (2,39 г, 8,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Смесь концентрировали в вакууме с получением метил(S)-4-(2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетамидо)-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фторбензоата (**I-105-1**), который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Метил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-7-фторбензимидазол-5-карбоксилат (промежуточное соединение I-105).** К метил(S)-4-(2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетамидо)-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фторбензоату (**I-105-1**, 2,2 г, 4,3 ммоль) в 21 мл 1,2-дихлорэтана добавляли фосфорилтрихлорид (2,6 г, 17 ммоль, 1,6 мл). Раствор нагревали до 80 °C в течение 24 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли аликвоту из 20 мл воды и перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли водный гидроксид натрия (26 мл, 51 ммоль, 2 М). Смесь разбавляли ДХМ, слои отделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. С помощью очистки хроматографией на силикагеле (градиент EtOAc/гексан) получали метил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-7-фторбензимидазол-5-карбоксилат (промежуточное соединение **I-105**). ЭР/МС m/z: 497,0 $(M+H)^+$.

**Получение промежуточного соединения I-106:**

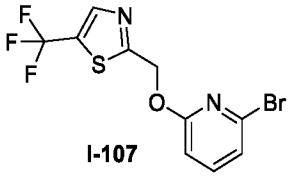


I-106

**Метил-2-[[2,5-дифтор-4-[5-фтор-6-[[5-(трифторметил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-7-фторбензимидазол-5-карбоксилат (промежуточное соединение I-106).** Во флакон добавляли метил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение **I-105**, 50 мг, 0,101 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (7,6 мг, 0,010 ммоль), бис(пинаколато)дибор (28 мг, 0,111 ммоль) и пропионат калия (34 мг, 0,302 ммоль), а затем 1,4-диоксан (1,5 мл). Аргон барботировали через раствор в течение 3 мин, затем смесь нагревали до 120°C в течение 60 мин. К смеси добавляли водный

карбонат натрия (2,00 М, 0,10 мл, 0,20 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (3,8 мг, 0,050 моль) и 2-[(6-бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)тиазол (промежуточное соединение **I-102**, 40 мг, 0,111 ммоль). Аргон барботировали через раствор в течение 3 мин, затем смесь нагревали до 110°С в течение 60 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, элюируя ДХМ, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент EtOAc/Hex) с получением метил-2-[[2,5-дифтор-4-[5-фтор-6-[[5-(трифторметил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-7-фторбензимидазол-5-карбоксилата (**промежуточное соединение I-106**). ЭР/МС m/z: 694,2 ($M+H^+$).

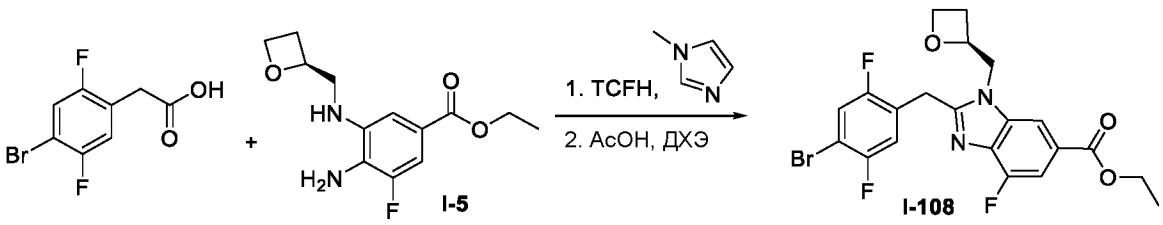
**Получение промежуточного соединения I-107**



I-107

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)тиазол (I-107).** В круглодонную колбу загружали [5-(трифторметил)тиазол-2-ил]метанол (570 мг, 3,1 ммоль, 1,1 эквивалента), 2-бром-6-фторпиридин (500 мг, 2,8 моль, 1,0 эквивалент) и карбонат цезия (1,3 г, 4,0 ммоль, 1,4 эквивалента). Добавляли безводный ацетонитрил (10 мл) и полученную смесь нагревали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение 12 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали через пробку из целита и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 339,8 $(M+H)^+$.

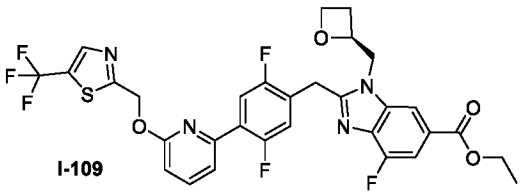
**Получение промежуточного соединения I-108**




**Этил-(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (Промежуточное соединение I-108).** В круглодонную колбу загружали 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту (3,37 г, 13,4 ммоль,

1,2 эквивалента), этил-4-амино-3-фтор-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат (промежуточное соединение **I-5**, 3,00 г, 11,2 ммоль, 1,0 эквивалент) и 1-метилимидазол (2,7 мл, 33 ммоль, 3,0 эквивалента). Добавляли безводный ацетонитрил (40мл) и смесь охлаждали до 0°С. Медленно добавляли TCFH (3,76 г, 13,4 ммоль, 1,2 эквивалента) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч перед разбавлением EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Слои разделяли и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным $NH_4Cl$, (100 мл), насыщенным водным $NaHCO_3$ (100 мл) и солевым раствором (50 мл), соответственно. Полученный раствор сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток растворяли в дихлорэтане (60 мл) с последующим добавлением уксусной кислоты (10 мл). Смесь нагревали до 60°С и перемешивали в течение 48 ч. После охлаждения до КТ, раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc/гексан) с получением этил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение **I-108**). ЭР/МС m/z: 483,6 $(M+H)^+$.

**Получение промежуточного соединения I-109**

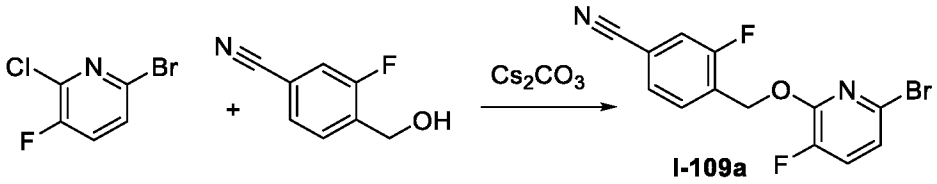


I-109

**Этил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение I-109):** В 25-мл сосуд для микроволновой обработки загружали метил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (промежуточное соединение **I-108**, 1,3 г, 2,70 ммоль, 1,0 эквивалент), $PdCl_2(dppf)_2$ (300 мг, 0,400 ммоль, 0,15 эквивалента), пропионат калия (900 мг, 8,07 ммоль, 3,0 эквивалента) и $B_2Pin_2$ (820 мг, 3,23 моль, 1,2 эквивалента). Добавляли безводный 1,4-диоксан (15 мл) и полученную смесь продували аргоном в течение 2 минут. Смесь герметизировали и нагревали до 120°С под микроволновым облучением и перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения до КТ добавляли 2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)тиазол (промежуточное соединение **I-107**, 1100 мг, 3,23 ммоль, 1,2 эквивалента), $PdCl_2(dppf)_2$ (100 мг, 0,134 ммоль, 0,05 эквивалента), 2 М водного $Na_2CO_3$ (3,4 мл, 6,72 ммоль, 2,5 эквивалента), соответственно. Полученную смесь нагревали до 100°С в атмосфере

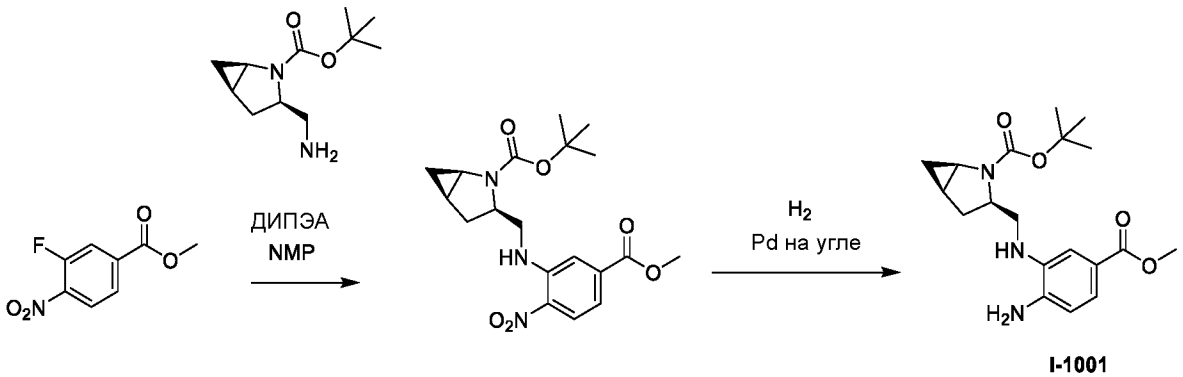
аргона и перемешивали в течение 3 ч перед охлаждением до КТ и фильтровали через пробку целита и $MgSO_4$. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент EtOAc/гексан) с получением этил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение **I-109**). ЭР/МС m/z: 662,6 $(M+H)^+$.

**Получение промежуточного соединения I-109a**




**4-[(6-Бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (промежуточное соединение I-109a).** К раствору 6-бром-2-хлор-3-фторпиридина (4,90 г, 23,3 ммоль) и 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (3,87 г, 25,6 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли карбонат цезия (15,2 г, 25,6 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение ночи перед охлаждением до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой, три раза экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент EtOAc в гексане) получали 4-[(6-бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (промежуточное соединение **I-109a**). ЭР/МС m/z: 326,1 $(M + H)^+$.

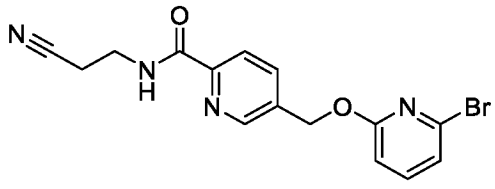
**Получение промежуточного соединения I-1001**




Трет-бутил(1R,3R,5R)-3-[(2-амино-5-метоксикарбониланилино)метил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя трет-бутил(1R,3R,5R)-3-(аминометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 362,2 (M+H+). $^1H$

ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,39 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,63 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,58 (т, J = 11,0 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,64 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,27–3,09 (м, 1H), 3,00 (т, J = 11,0 Гц, 1H), 2,56 (к, J = 11,7 Гц, 1H), 1,95–1,70 (м, 1H), 1,53 (с, 10H), 0,81 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 0,57 (д, J = 5,7 Гц, 1H).

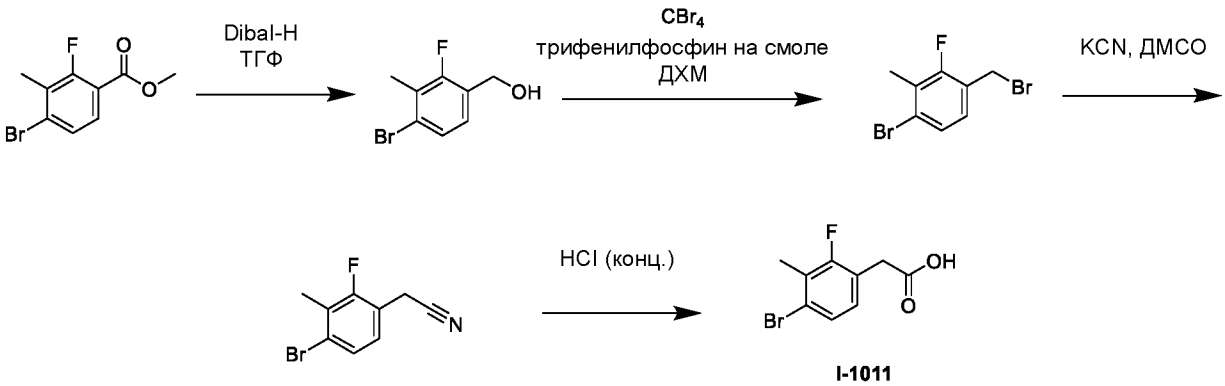
**Получение промежуточного соединения I-1010**



**I-1010**

5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-N-(2-цианоэтил)пиридин-2-карбоксамид получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-28**, заменяя 3-аминопропаннитрил на 1-аминоциклопропанкарбонитрила гидрохлорид. ЭР/МС: 361,0, 363,0 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,68 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,48 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 3,78 (к, J = 6,5 Гц, 2H), 2,77 (т, J = 6,5 Гц, 2H).

**Получение промежуточного соединения I-1011**




**I-1011**

**(4-Бром-2-фтор-3-метилфенил)метанол.** К раствору метил-4-бром-2-фтор-3-метилбензоата (500 мг, 2,02 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли диизобутилалюминия гидрид (1000 ммоль/л, 5,06 мл, 5,06 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили 25 мл $Et_2O$ и охлаждали до 0°C. Добавляли 0,200 мл воды и 0,200 мл 15% NaOH и добавляли дополнительные 0,500 мл воды. Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 15 мин. К ней добавляли $MgSO_4$ и смесь перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали и промывали $Et_2O$ с получением

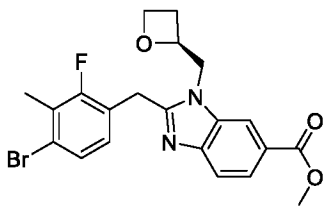
неочищенного остатка, который очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,37 (дд, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,16 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 2,36 (д, J = 2,5 Гц, 3H).

**1-Бром-4-(бромметил)-3-фтор-2-метилбензол.** К раствору (4-бром-2-фтор-3-метилфенил)метанола (358 мг, 1,63 ммоль) и связанного с полимером (4-дифенилфосфанилфенила) (78,7%, 651 мг, 1,966 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C добавляли тетрабромид углерода (650 мг, 1,96 ммоль). Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Суспензию фильтровали, разбавляли ДХМ и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,35 (дд, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,12 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 2,37 (д, J = 2,5 Гц, 3H).

**2-(4-Бром-2-фтор-3-метилфенил)ацетонитрил.** К раствору 1-бром-4-(бромметил)-3-фтор-2-метилбензола (299 мг, 1,06 ммоль) в ДМСО (6 мл) при КТ добавляли цианид калия (138 мг, 2,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали 10% $Na_2CO_3$. Затем органический слой промывали солевым раствором. Смесь сушили над сульфатом натрия с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,41 (дд, J = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 2,37 (д, J = 2,6 Гц, 3H).

**2-(4-Бром-2-фтор-3-метил)уксусная кислота (I-1011).** Раствор 2-(4-бром-2-фтор-3-метилфенил)ацетонитрила (164 мг, 0,717 ммоль) в концентрированной HCl (2 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разводили EtOAc и осторожно нейтрализовали 6 NaOH (4 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,35 (дд, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,64 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 2,35 (д, J = 2,5 Гц, 3H).

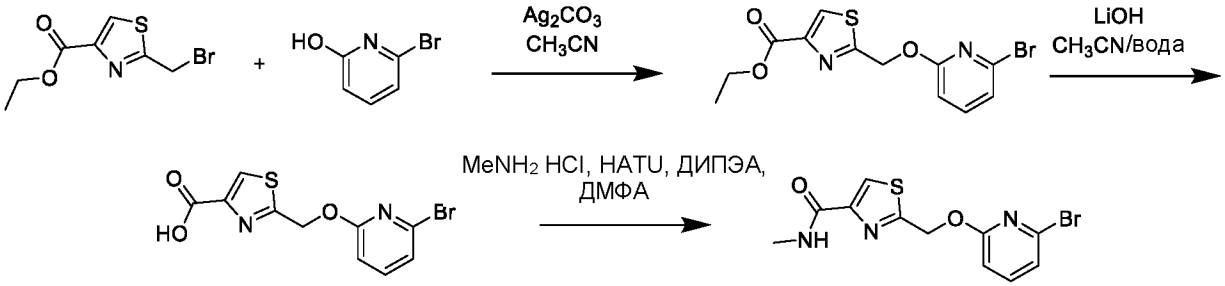
**Получение промежуточного соединения I-1012**




I-1012

Метил-2-[(4-бром-2-фтор-3-метилфенил)метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-4** на I-1 и 2-(4-бром-2-фтор-3-метилфенил)уксусную кислоту (**I-1011**) на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 447,0, 449,0 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,11 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 6,99 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,14 (кд, J = 6,8, 2,9 Гц, 1H), 4,72–4,51 (м, 1H), 4,51–4,27 (м, 5H), 3,96 (с, 3H), 2,73 (дтд, J = 11,4, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,51–2,38 (м, 1H), 2,35 (д, J = 2,6 Гц, 3H).

**Получение промежуточного соединения I-1017**



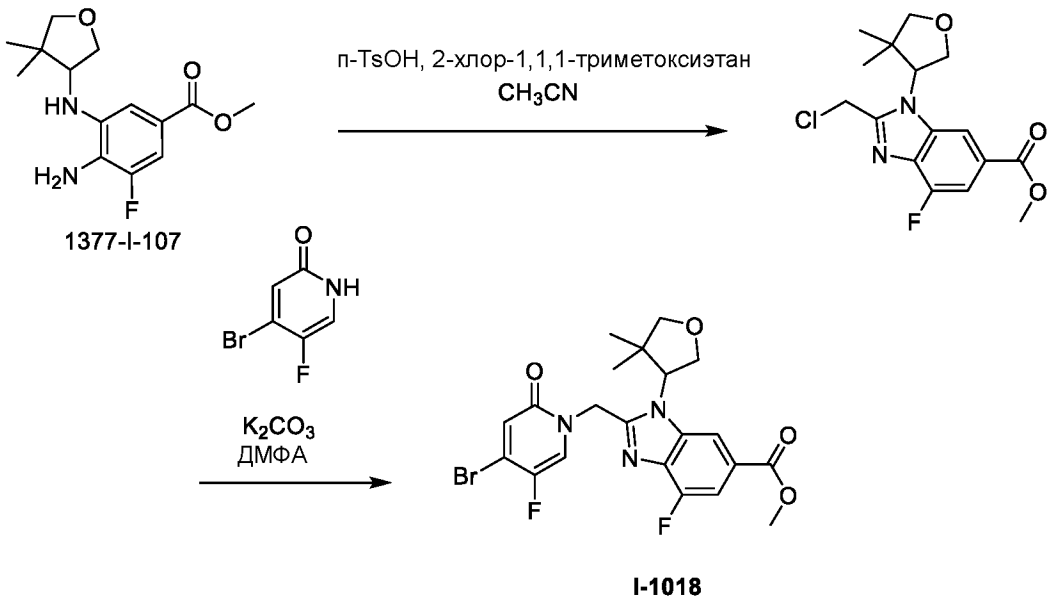

**I-1017**

**Этил-2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]тиазол-4-карбоксилат:** Суспензию этил-2-(бромметил)тиазол-4-карбоксилата (500 мг, 2,0 ммоль), 6-бромпиридин-2-ола (350 мг, 2,0 ммоль) и карбоната серебра (1186 мг, 4,3 ммоль) в $CH_3CN$ (15 мл) нагревали при 50 °C в течение ночи. Реакционную смесь разводили EtOAc и солевым раствором. Смесь фильтровали через целитовую фритту. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором еще раз. Смесь сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением требуемого продукта ЭР/МС: 343, 345 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,22 (с, 1H), 7,51 (дд, J = 8,2, 7,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 7,5, 0,7 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,46 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 1,43 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]тиазол-4-карбоновая кислота:** Готовили раствор этил-2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]тиазол-4-карбоксилата (114 мг, 0,332 ммоль) и гидроксида лития, моногидрата (43,3 мг, 1,03 ммоль) в $CH_3CN$ (3 мл) и воде (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc. Смесь доводили до pH~6 с помощью 1 н HCl (1,05 мкл). Органический слой сушили над сульфатом натрия с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 315, 317 (M+H+). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,40 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,57 (м, 1H), 7,25 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,68 (д, J = 1,0 Гц, 2H).

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-N-метилтиазол-4-карбоксамид (I-1017).** К раствору 2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]тиазол-4-карбоновой кислоты (47,7 мг, 0,151 ммоль), метанамингидрохлорида (26,0 мг, 0,385 ммоль) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (84,6 мг, 0,223 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,105 мл, 0,605 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разводили EtOAc, промывали 5% LiCl, насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором. Смесь сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,13 (с, 1H), 7,51 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,18 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,04 (д, J = 5,0 Гц, 3H).

**Получение промежуточного соединения I-1018**

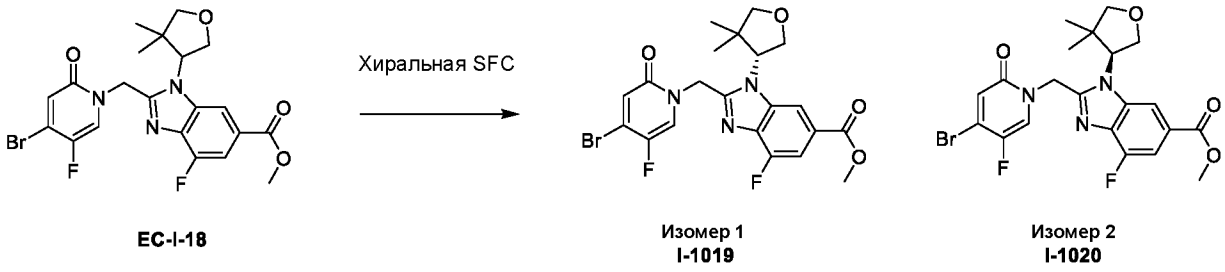



**Метил-2-(хлорметил)-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат.** К раствору метил-4-амино-3-[(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино]-5-фторбензоата I-104 (1,13 г, 4,00 ммоль) в $CH_3CN$ (20 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,0345 г, 0,200 ммоль) и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (0,547 мл, 5,20 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение ночи. К этой смеси добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (0,547 мл, 5,20 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,0345 г, 0,200 ммоль) и смесь затем нагревали при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС:

341,2 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,41 (с, 1H), 7,71 (дд, J = 10,6, 1,4 Гц, 1H), 4,96 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 4,90–4,76 (м, 2H), 4,61 (дд, J = 11,2, 1,9 Гц, 1H), 4,50 (дд, J = 11,2, 7,0 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 1,2 Гц, 4H), 3,83 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 1,43 (с, 3H), 0,73 (с, 3H).

**Метил 2-[(4-бром-5-фтор-2-оксо-1-пиридил)метил]-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат (I-1018).** Суспензию 4-бром-5-фтор-1H-пиридин-2-она (115 мг, 0,599 ммоль), метил-2-(хлорметил)-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-7-фторбензимидазол-5-карбоксилата (205 мг, 0,602 ммоль) и карбоната калия (414 мг, 3,00 ммоль) в ДМФА (3 мл) нагревали при 60°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали. Смесь разводили EtOAc промывали 5% LiCl и солевым раствором. Смесь сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. Представленный для хирального-СФХ разделения материал (колонка СФХ IG со смесителем EtOH) дал 2 различных стереоизомера. ЭР/МС: 497, 499 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,45 (с, 1H), 7,82 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 10,8, 1,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,73 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,69–4,36 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,90–3,72 (м, 2H), 1,43 (с, 3H), 0,61 (с, 3H).

**Получение промежуточных соединений I-1019 и I-1020**

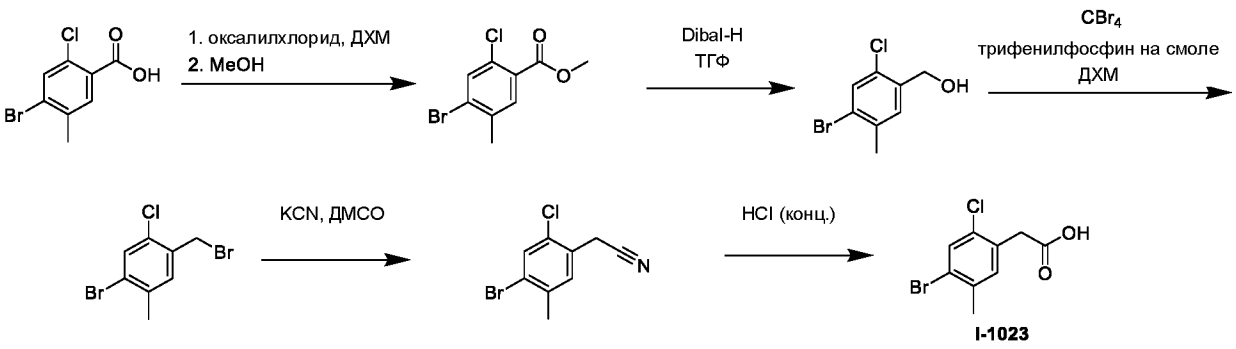



**Метил-2-[(4-бром-5-фтор-2-оксо-1-пиридил)метил]-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-7-фторбензимидазол-5-карбоксилат** подвергали хиральному-СФХ разделению (колонка СФХ IG с сорастворителем EtOH) и получали два различных стереоизомера.

**Метил 2-[(4-бром-5-фтор-2-оксо-1-пиридил)метил]-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат (I-1019 изомер 1).** RT 2,46 мин. ЭР/МС: 496, 498 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,46 (с, 1H), 7,82 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 10,8, 1,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 5,29 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 5,10 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,68–4,45 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,93–3,77 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 0,62 (с, 3H).

**Метил-2-[(4-бром-5-фтор-2-оксо-1-пиридил)метил]-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-7-фторбензимидазол-5-карбоксилат (I-1020 изомер 2).** RT 5,88 мин. ЭР/МС: 496, 498 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,46 (с, 1H), 7,82 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 10,8, 1,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 5,29 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 5,10 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 4,68–4,45 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,93–3,77 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 0,62 (с, 3H).

**Получение промежуточного соединения I-1023**




К раствору 4-бром-2-хлор-5-метилбензойной кислоты (996 мг, 3,99 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли оксалилдихлорид (2000 ммоль/л, 2,40 мл, 4,79 ммоль) и 5 капель ДМФА. Смесь перемешивали в течение 1 ч. По истечении времени добавляли 10 мл MeOH и полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем смесь разводили ДХМ, промывали насыщенным $NaHCO_3$, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,74 (с, 1H), 7,68 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 3,94 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H).

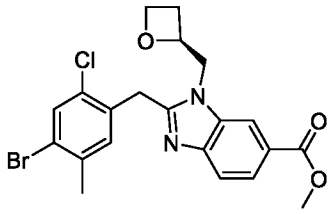
**(4-Бром-2-хлор-5-метилфенил)метанол.** К раствору метил-4-бром-2-хлор-5-метилбензоата (931 мг, 3,53 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °C добавляли диизобутилалюминия гидрид (1000 ммоль/л, 8,83 мл, 8,83 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. По истечении данного времени смесь разбавляли с помощью 25 мл $Et_2O$ и охлаждали до 0 °C. Затем добавляли 0,350 мл воды, 0,350 мл 15% NaOH, после чего добавляли дополнительные 0,900 мл воды. Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 15 мин. Далее добавляли $MgSO_4$ и перемешивали в течение 15 мин. Затем фильтровали и промывали $Et_2O$ с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,56 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 2,41 (д, J = 1,3 Гц, 4H).

**1-Бром-4-(бромметил)-5-хлор-2-метилбензол.** К раствору (4-бром-2-хлор-5-метилфенил)метанола (639 мг, 2,71 ммоль) и связанного с полимером (4-дифенилфосфанилфенила) (78,7%, 1081 мг, 3,26 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли тетрабромид углерода (1080 мг, 3,26 ммоль). Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Суспензию фильтровали, разбавляли ДХМ и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,60 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 2,39 (с, 3H).

**2-(4-Бром-2-хлор-5-метилфенил)ацетонитрил.** К раствору 1-бром-4-(бромметил)-5-хлор-2-метилбензола (721 мг, 2,42 ммоль) в ДМСО (12 мл) при КТ добавляли цианид калия (315 мг, 4,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали 10% $Na_2CO_3$. Органический экстракт еще раз промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,62 (с, 1H), 7,52–7,33 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

**2-(4-Бром-2-хлор-5-метил-фенил)уксусная кислота (I-1023).** Раствор 2-(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)ацетонитрила (179 мг, 0,732 ммоль) в концентрированной HCl (5 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, затем разводили EtOAc и осторожно нейтрализовали 6 н NaOH (10 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,59 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

**Получение промежуточного соединения I-1024**

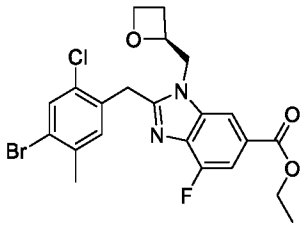



**I-1024**

**Метил-2-[(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1024):** Метил-2-[(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-4** на **I-1** и 2-(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)уксусную кислоту (**I-1023**) на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную

кислоту. ЭР/МС: 463, 465 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,13 (дд, J = 7,1, 2,9 Гц, 1H), 4,77–4,59 (м, 1H), 4,59–4,23 (м, 5H), 3,97 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 2,74 (ддт, J = 14,1, 11,7, 6,6 Гц, 1H), 2,52–2,35 (м, 1H), 2,29 (с, 3H).

**Получение промежуточного соединения I-1026**

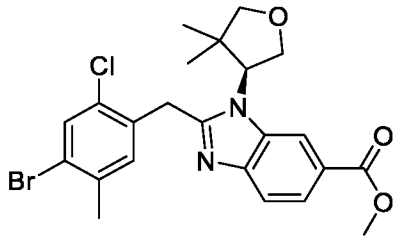



I-1026

**Этил 4-[[2-(4-бром-2-хлор-5-метил-фенил)ацетил]амино]-3-фтор-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат.** К раствору 2-(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)уксусной кислоты (501 мг, 1,90 ммоль) и этил-4-амино-3-фтор-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (510 мг, 1,90 ммоль) в $CH_3CN$ (19 мл) при 0°C добавляли 1-метилимидазол (0,758 мл, 9,50 ммоль) с последующим добавлением TCFH (640 мг, 2,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили EtOAc, промывали насыщенным $NH_4Cl$, 1 н NaOH и солевым раствором, а затем последовательно сушили над сульфатом натрия, концентрировали и переносили далее на следующую стадию. ЭР/МС: 513, 515 (M+H+).

**Этил 2-[(4-бром-2-хлор-5-метил-фенил)метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1026).** Раствор этил-4-[[2-(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)ацетил]амино]-3-фтор-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоата (977 мг, 1,90 ммоль) и уксусной кислоты (3426 мг, 57,0 ммоль) в ДХЭ (15 мл) нагревали при 60°C в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc и тщательно нейтрализовали $NaHCO_3$ (4,78 г). Органический слой промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали. Очистка хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) дала желаемый продукт. ЭР/МС: 495, 497 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,94 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 11,0, 1,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,08 (кд, J = 6,9, 2,8 Гц, 1H), 4,74–4,59 (м, 1H), 4,59–4,24 (м, 8H), 2,73 (дтд, J = 11,4, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,5, 9,0, 7,2 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,44 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

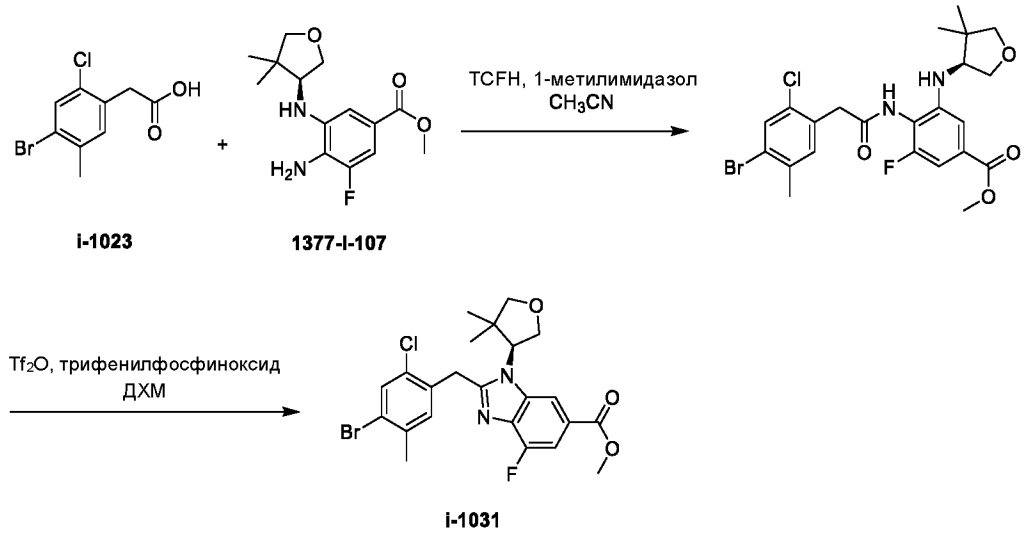
**Получение промежуточного соединения I-1030**



**I-1030**

**Метил 2-[(4-бром-2-хлор-5-метил-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1030).** Метил 2-[(4-бром-2-хлор-5-метил-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-80** на **I-1** и 2-(4-бром-2-хлор-5-метил-фенил)уксусную кислоту **(I-1023)** на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 490,6, 492,6 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,56 (с, 1H), 8,02 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,60–4,47 (м, 2H), 4,45–4,26 (м, 3H), 3,95 (д, J = 10,4 Гц, 5H), 3,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,31 (с, 3H), 0,67 (с, 3H).

**Получение промежуточного соединения I-1031**




**i-1023** **1377-I-107**

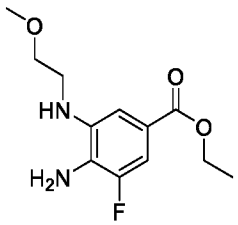
**i-1031**

**Метил-4-[[2-(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)ацетил]амино]-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-5-фторбензоат:** К раствору 2-(4-бром-2-хлор-5-метил-фенил)уксусной кислоты (399 мг, 1,51 ммоль) и метил 4-амино-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-5-фтор-бензоата (427 мг, 1,51 ммоль) в $CH_3CN$ (7 мл) при 0 °C добавляли 1-метилимидазол (0,603 мл, 7,56 ммоль) с последующим добавлением TCFH (509 мг, 1,82 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в

течение ночи. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным $NH_4Cl$, 1 н NaOH и солевым раствором. Затем смесь высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и переносили на следующую стадию без очистки. ЭР/МС: 527, 529 (M+H+).

**Метил 2-[(4-бром-2-хлор-5-метил-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат (I-1031).** К раствору метил-4-[[2-(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)ацетил]амино]-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-5-фторбензоата (798 мг, 1,51 ммоль) и трифенилфосфин оксида (1262 мг, 4,54 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1000 ммоль/л, 2,27 мл, 2,27 ммоль). Смесь постепенно нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. После завершения смесь разводили ДХМ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Затем смесь высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 508,6, 510,6 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,38 (с, 1H), 7,71 (дд, J = 10,8, 1,2 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,55–4,42 (м, 2H), 4,41 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 4,32 (дд, J = 11,0, 7,0 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,92 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 0,64 (с, 3H).

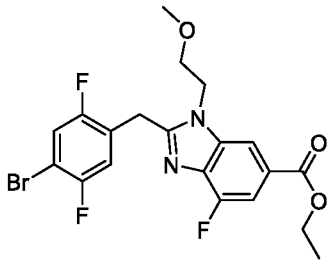
**Получение промежуточного соединения I-1032**




**I-1032**

**Этил(S)-4-амино-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (I-1032):** Этил(S)-4-амино-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 3,5-дифтор-4-нитробензоат на метил 3-фтор-4-нитробензоат. ЭР/МС: 257,2 (M+H+); ’H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32 (дд, J = 10,8, 1,7 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 4,35 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,68 (дд, J = 5,6, 4,5 Гц, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,35 (дд, J = 5,6, 4,5 Гц, 2H), 1,39 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

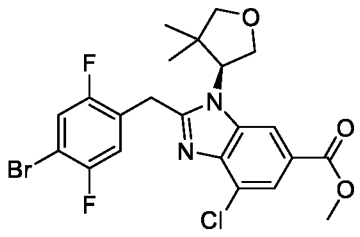
**Получение промежуточного соединения I-1033**



**I-1033**

**Этил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-фтор-l-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1033).** Этил 2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-фтор-l-(2-метоксиэтил)-lH-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя этил 4-амино-3-фтор-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат **(I-1032)** на **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 471,0, 473,0 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 10,8, 1,3 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 4,44 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,37–4,29 (м, 2H), 3,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 1,45 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

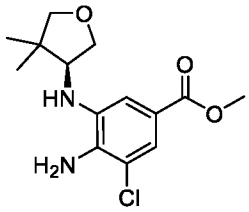
**Получение промежуточного соединения I-1037**



**I-1037**

**Метил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-7-хлор-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1037).** Метил 2-[(4-бром-2,5-дифтор-фенил)метил]-7-хлор-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1031**, заменяя 2-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-хлор-5-метил-фенил)уксусную кислоту и метил 4-амино-3-хлор-5-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат **I-1038** на метил 4-амино-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-5-фтор-бензоат. ЭР/МС: 513,0, 514,9 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,50 (с, 1H), 8,07 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,7, 5,6 Гц, 1H), 7,23–7,07 (м, 1H), 4,61–4,40 (м, 3H), 4,40–4,29 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,92 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,78 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H), 0,63 (с, 3H).

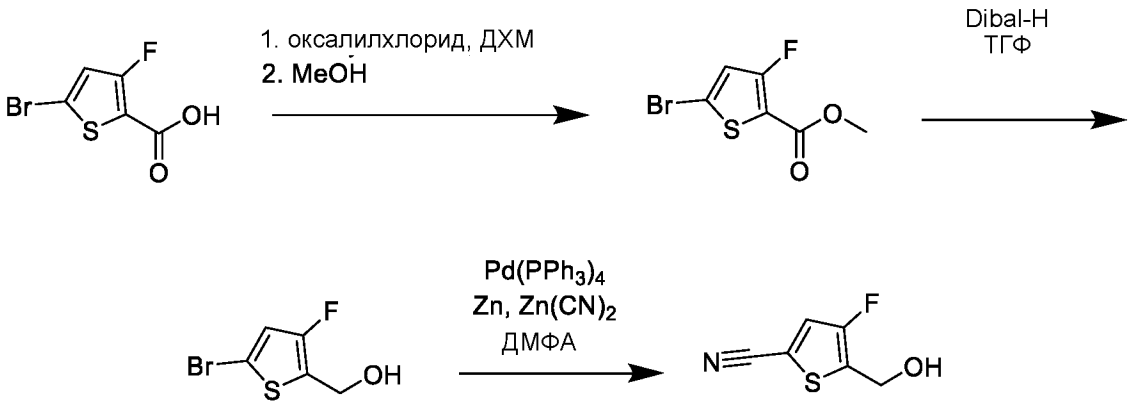
**Получение промежуточного соединения I-1038**



**I-1038**

**Метил-4-амино-3-хлор-5-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1038).** Метил 4-амино-3-хлор-5-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-68**, заменяя метил 3-хлор-5-фтор-4-нитро-бензоат на метил 3-бром-5-фтор-4-нитробензоат. ЭР/МС: 299,2 (M+).

**Получение промежуточного соединения I-1039**




**I-1039**

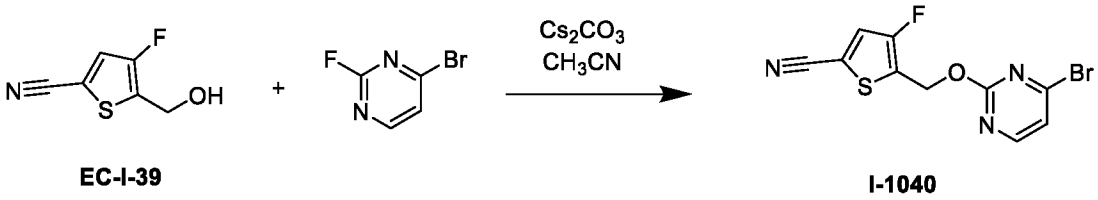
**Метил-5-бром-3-фтортиофен-2-карбоксилат** К суспензии 5-бром-3-фтортиофен-2-карбоновой кислоты (1000 мг, 4,44 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли оксалилдихлорид (2000 ммоль/л, 2,67 мл, 5,33 ммоль) и 10 капель ДМФА. Затем смесь перемешивали в течение 1 часа. После завершения добавляли 10 мл MeOH и полученную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем смесь разводили ДХМ, промывали насыщенным $NaHCO_3$ и сушили над сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,91 (с, 1H), 3,89 (с, 3H).

**(5-бром-3-фтор-2-метоксифенил)метанол:** К раствору метил-5-бром-3-фтортиофен-2-карбоксилата (907 мг, 3,79 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляли диизобутилалюминия гидрид (1000 ммоль/л, 9,48 мл, 9,48 ммоль). Смесь постепенно нагревали до КТ и

перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь разводили 25 мл $Et_2O$ и охлаждали до 0 °C. Затем добавляли 0,380 мл воды, 0,380 мл 15% NaOH, а затем дополнительные 0,948 мл воды. Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 15 мин. Далее добавляли $MgSO_4$ и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. По завершению смесь фильтровали и промывали $Et_2O$ с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,81 (с, 1H), 4,77 – 4,55 (м, 2H).

**4-Фтор-5-(гидроксиметил)тиофен-2-карбонитрил (I-1039):** Суспензию (5-бром-3-фтор-2-тиенил) метанола (300 мг, 1,42 ммоль), тетракис(трифенилфосфин) палладия(0) (411 мг, 0,355 ммоль), цианида цинка (334 мг, 2,84 ммоль) и порошка цинка (4,65 мг, 0,0711 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) дегазировали аргоном, затем нагревали при 100°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 – 7,31 (м, 1H), 4,89 (с, 2H). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ –129,96.

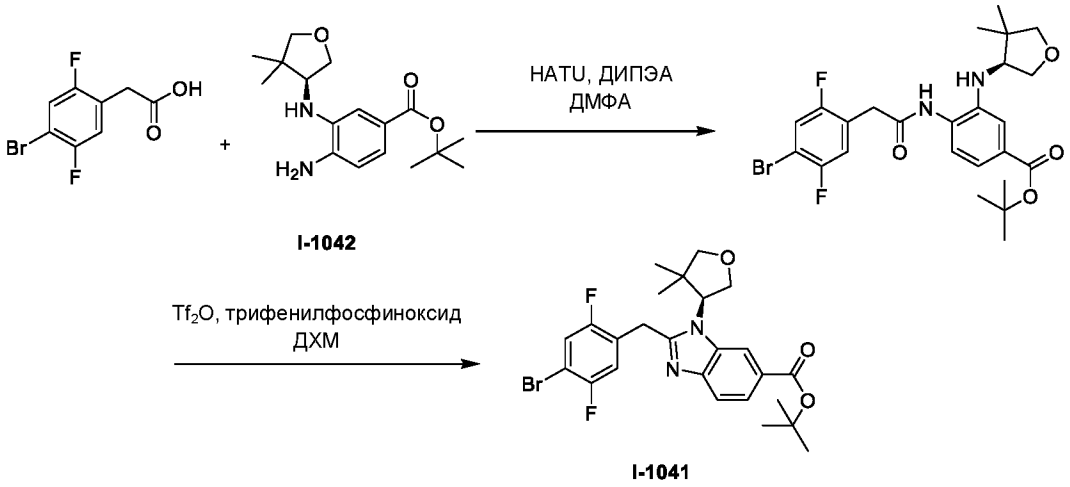
**Получение промежуточного соединения I-1040**




**EC-I-39** **I-1040**

**5-[(4-Бромпиримидин-2-ил)оксиметил]-4-фтортиофен-2-карбонитрил (I-1040):** Раствор 4-бром-2-фторпиридина (40,0 мг, 0,226 ммоль), 4-фтор-5-(гидроксиметил)тиофен-2-карбонитрила (37,3 мг, 0,237 ммоль) и карбоната цезия (147 мг, 0,452 ммоль) в $CH_3CN$ (5 мл) нагревали при 50°C в течение ночи. Смесь разводили в EtOAc и промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали хроматографией ЭР/МС: 314, 316 ($M+H^+$). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,35 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 5,57 (д, J = 1,0 Гц, 2H). $^{19}$F ЯМР (377 МГц, Хлороформ-d) δ -127,05.

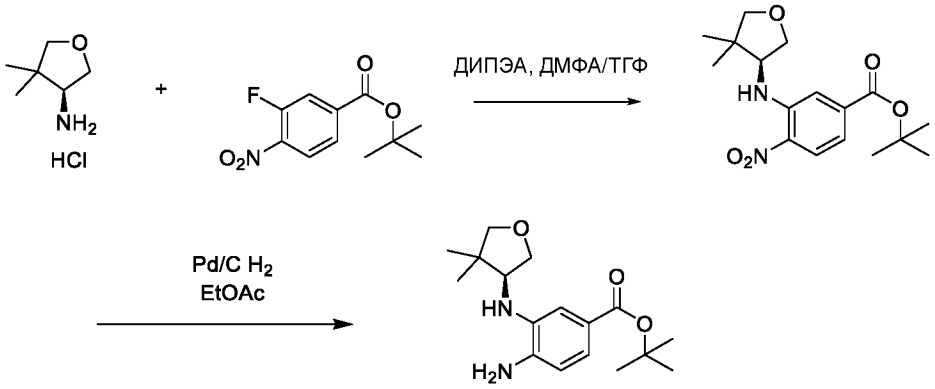
**Получение промежуточного соединения I-1041**




**Трет-бутил-4-[[2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетил]амино]-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат:** К раствору 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусной кислоты (575 мг, 2,29 ммоль), трет-бутил-4-амино-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоата (696 мг, 2,27 ммоль) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (1292 мг, 3,40 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,22 мл, 6,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали 5% LiCl, насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и переносили на следующую стадию ниже без очистки. ЭР/МС: 539, 541 (M+H+).

**Трет-бутил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1041):** К раствору трет-бутил-4-[[2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетил]амино]-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-5-фторбензоата (1236 мг, 2,22 ммоль) и трифенилфосфин оксида, 99% (1851 мг, 6,65 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,559 мл, 3,33 ммоль). Затем смесь постепенно нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. После завершения смесь разводили ДХМ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Затем смесь высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 521, 523 (M+H+). $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,55 (с, 1H), 7,97 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H), 7,15 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,59 (т, J = 8,9 Гц, 2H), 4,47–4,25 (м, 3H), 3,96 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 0,66 (с, 3H).

**Получение промежуточного соединения I-1042**

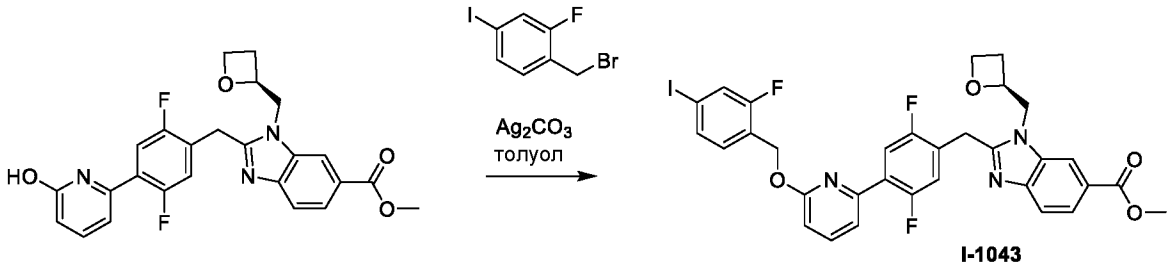



**I-1042**

**Трет-бутил-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоат:** К суспензии гидрохлорида трет-бутил-3-фтор-4-нитробензоата (3,50 г, 14,5 ммоль), (3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амина(2,50 г, 16,5 ммоль) и гидрохлорида (3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амина(2,50 г, 16,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) и ДМФА (15 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (12,6 мл, 72,5 ммоль). Раствор нагревали при 80°C в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь разводили EtOAc (300 мл), промывали 5% LiCl (250 мл) и солевым раствором (250 мл). Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 337,2 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,21 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 9,2, 6,8 Гц, 1H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 3,81–3,59 (м, 3H), 1,63 (с, 9H), 1,26 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).

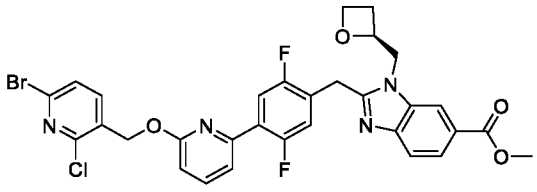
**Трет-бутил-4-амино-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1042):** Раствор трет-бутил-3-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоата (4,35 г, 12,9 ммоль) в EtOAc (86 мл) дегазировали трехкратным циклированием смеси между аргоном и вакуумом. Затем палладий на угле (10,0%, 1,38 г, 1,29 ммоль) добавляли с последующим дегазированием циклированием смеси между аргоном и вакуумом. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре с помощью баллона водорода в течение 24 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта. ЭР/МС m/z: 307,2 $(M + H)^+$. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,40 (д, J = 16,5 Гц, 2H), 6,81 (с, 1H), 4,33 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,82–3,54 (м, 4H), 1,60 (с, 9H), 1,23 (с, 3H), 1,17 (с, 2H).

**Получение промежуточного соединения I-1043**




**Метил-(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-йодбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение I-1043).** Суспензию метил (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (250 мг, 0,54 ммоль), 1-(бромметил)-2-фтор-4-иодбензола (203 мг, 0,65 ммоль) и карбоната серебра (370 мг, 1,3 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали при 70 °C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc, концентрировали и очищали (24 г, ЗОЛОТО, 0–100% EtOAc в гексане). ЭР/МС: 700,1 ($M+H^+$).

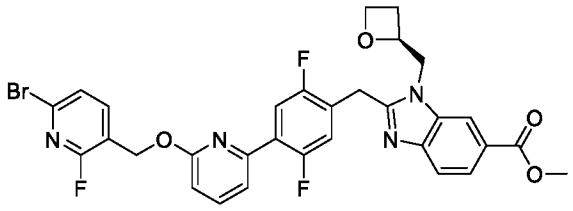
**Получение промежуточного соединения I-1044**




I-1044

**Метил (S)-2-(4-(6-((6-бром-2-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1044).** Метил (S)-2-(4-(6-((6-бром-2-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-18**, заменяя 6-бром-3-(бромметил)-2-хлорпиридин на 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол и метил (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-9**) на трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (**I-17**). ЭР/МС: 671,1 ($M+H^+$).

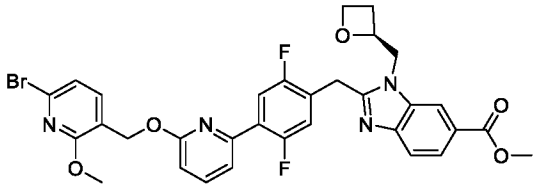
**Получение промежуточного соединения I-1045**



I-1045

**Метил (S)-2-(4-(6-((6-бром-2-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1045).** Метил (S)-2-(4-(6-((6-бром-2-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-18**, заменяя 6-бром-3-(бромметил)-2-фторпиридин на 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол и метил (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-9**) на трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (**I-17**). ЭР/МС: 653,2 ($M+H^+$).

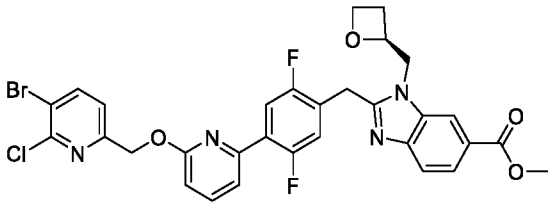
**Получение промежуточного соединения I-1046**



I-1046

**Метил(S)-2-(4-(6-((6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1046).** Метил(S)-2-(4-(6-((6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-18**, заменяя 6-бром-3-(хлорметил)-2-метоксипиридин на 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензол и метил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (**I-9**) на трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (**I-17**). ЭР/МС: 665,2 ($M+H^+$).

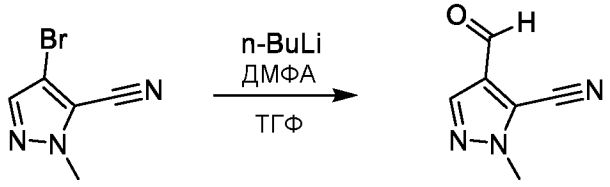
**Получение промежуточного соединения I-1047**



I-1047

**Метил (S)-2-(4-(6-((5-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1047).** Метил (S)-2-(4-(6-((6-бром-2-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя 3-бром-2-хлор-6-(хлорметил)пиридин на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 671,1 ($M+H^+$).

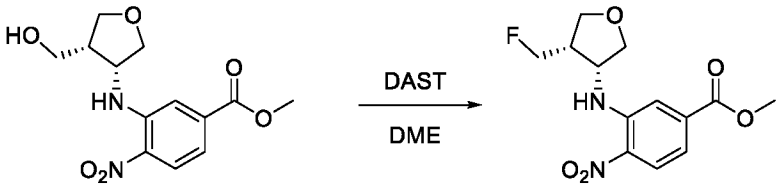
**Получение промежуточного соединения I-1048**




I-1048

**4-формил-1-метил-1H-пиразол-5-карбонитрил (I-1048):** н-BuLi (2,5 M, 0,645 мл, 1,61 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-бром-2-метилпиразол-3-карбонитрила (250 мг, 1,34 ммоль) в ТГФ (12 мл) при -78°C. Затем раствор перемешивали в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли ДМФА (0,21 мл, 2,69 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 20 мин. После завершения смесь гасили насыщенным $NH_4Cl$ и водой и нагревали до комнатной температуры. Желаемый продукт экстрагировали EtOAc (2x) и органические вещества промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали (ISCO 12 г, 0–80% EtOAc в гексане).

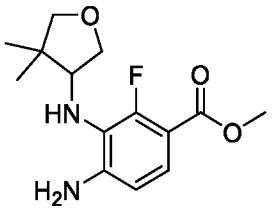
**Получение промежуточного соединения I-1054**




I-1054

**Метил-3((цис-4-(фторметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат.** К раствору метил-3-((цис-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоата (100 мг, 0,338 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (4 мл) при –50°C добавляли DAST (0,054 мл, 0,41 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при −50°C, нагревали до КТ и перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Затем к смеси добавляли холодный насыщенный $NaHCO_3$ (20 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали, повторно растворяли в ДМСО и очищали (ОФ-ВЭЖХ, 0–100% ACN в $H_2O$). ЭР/МС: 299,0 ($M+H^+$).

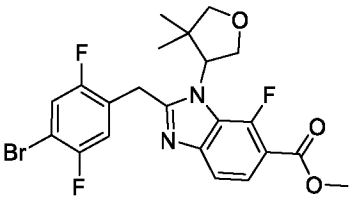
**Получение промежуточного соединения I-1055**



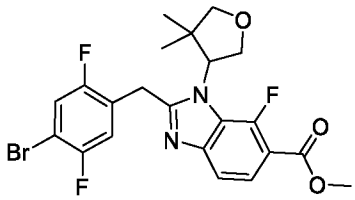
**I-1055**

**Метил-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-фторбензоат.** Метил 4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-фторбензоат (**I-1055)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя метил 2,3-дифтор-4-нитробензоат на метил 3-фтор-4-нитробензоат и 4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 283,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1056 (пик 1) и промежуточного соединения I-1057 (пик 2)**



**I-1056**

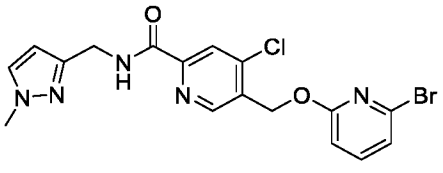


**I-1057**

**Метил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Метил 2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-7-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-13**, заменяя метил 4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-фторбензоат на этил(S)-4-амино-3-фтор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат и 2-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)уксусную кислоту на

2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту, отделяя два энантиомера (пик 1, I-1056) и (пик 2, I-1057) посредством хиральной СФХ. ЭР/МС: 497,0 ($M+H^+$).

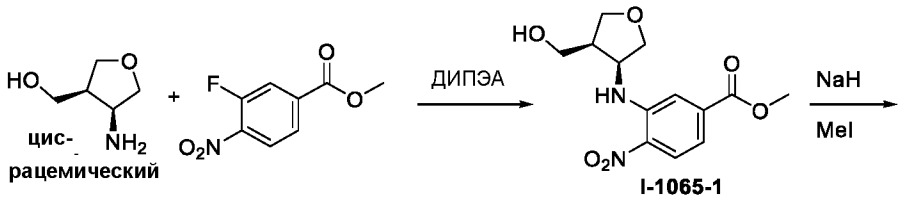
**Получение промежуточного соединения I-1059**

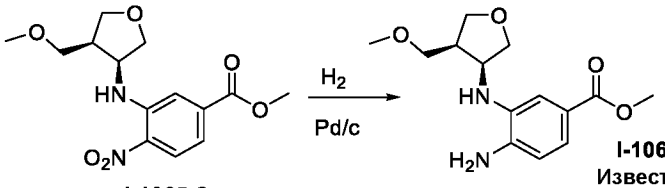


I-1059

**5-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-4-хлор-N-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиколинамид.** 5-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-4-хлор-N-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиколинамид получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1273**, заменяя (1-метилпиразол-3-ил)метанамин на метиламин гидрохлорид. ЭР/МС: 437,9 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1065**



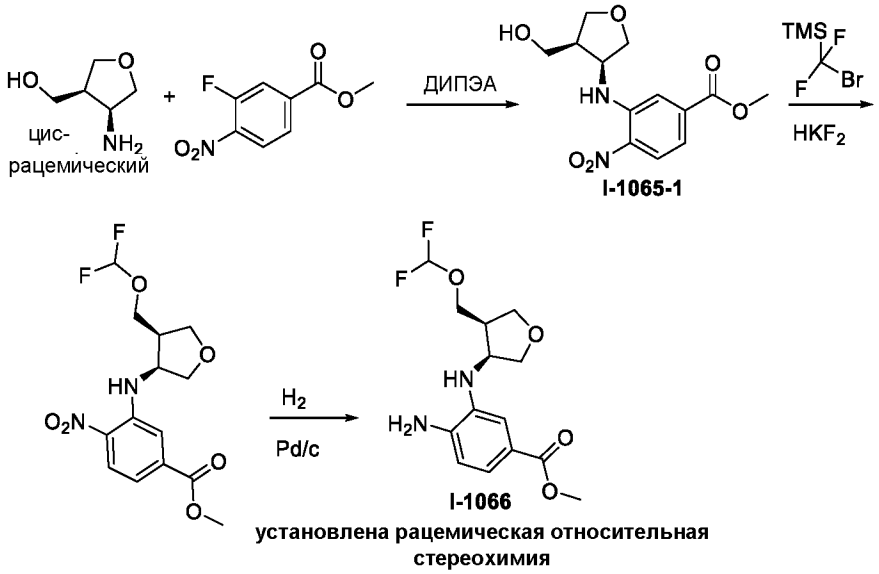

**Метил-4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (I-1065-1-1).** К суспензии метил-3-фтор-4-нитробензоата (120 мг, 0,603 ммоль), рацемического цис-4-аминотетрагидрофуран-3-ил]метанола (77,7 мг, 0,66 ммоль) в ТГФ (4 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,525 мл, 3,01 ммоль). Раствор нагревали при 80°C в течение 18 ч. По истечении времени неочищенную смесь разводили EtOAc промывали 5% LiCl и солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 297,2 ($M+H^+$).

**Метил-3-[[-4-(метоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоат (I-1065-2):** К раствору метил-3-[[4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-

нитробензоата (75 мг, 0,253 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли NaH (24,2 мг, 0,633 ммоль, дисперсия 60%) при 0°C. К этому раствору добавляли метилйодид (35,9 мг, 0,253 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при КТ. Затем раствор разделяли между насыщенным водным хлоридом аммония и EtOAc, водный слой пять раз экстрагировали EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 311,2 ($M+H^+$)

**Метил-4-амино-3-[[-4-(метоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1065, рацемический, известная относительная стереометрия).** Раствор метил-3-[[-4-(метоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоата (80 мг, 0,258 ммоль) в EtOAc (5 мл) дегазировали трехкратным циклированием между аргоном и вакуумом. Затем к смеси добавляли палладий на угле (10,0%, 27,4 мг, 0,258 ммоль) и смесь дегазировали Ar /вак и перемешивали при КТ с использованием баллона водорода в течение 24 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 281,2 ($M+H^+$)

**Получение промежуточного соединения I-1066**



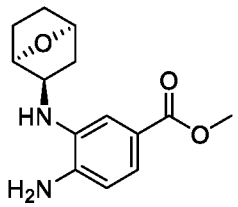

**Метил-4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (цис, известная относительная стереометрия).** К суспензии метил-3-фтор-4-нитробензоата (120 мг, 0,603 ммоль), 4-аминотетрагидрофуран-3-ил]метанола (77,7 мг, 0,66 ммоль) в ТГФ (4 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,525 мл, 3,01 ммоль). Полученный раствор нагревали при 80 °C в течение 18 ч. Неочищенную смесь разводили EtOAc промывали 5% LiCl и солевым раствором. Органический экстракт высушивали над

сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 297,2 ($M+H^+$)

**Метил-3-[[-4-(дифторметоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитро-бензоат.** К раствору метил-3-[[-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоата (75 мг, 0,253 ммоль) в ДХМ (2 мл) и воде (2 мл) добавляли триметил(бромдифторметил)силан (308 мг, 1,52 ммоль, 0,237 мл) и гидрофторид калия (356, 4,56 ммоль). Раствор интенсивно перемешивали в течение ночи при КТ. Затем раствор разделяли между водой и ДХМ, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 347,6 ($M+H^+$)

**Метил-4-амино-3-[[-4-(дифторметоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1066).** Раствор метил 3-[[-4-(дифторметоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоата (88 мг, 0,254 ммоль) в EtOAc (5 мл) дегазировали трехкратным циклированием смеси между аргоном и вакуумом. Затем добавляли палладий на угле (10,0%, 27,0 мг, 0,254 ммоль) и затем смесь дегазировали циклированием смеси между аргоном и вакуумом и перемешивали при КТ с баллоном водорода в течение 24 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 317,2 ($M+H^+$)

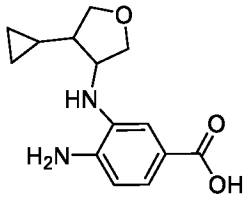
**Получение промежуточного соединения I-1067**




**I-1067**

**Метил-4-амино-3-[[(1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино]бензоат (I-1067).** Метил-4-амино-3-[[(1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино]бензоат **(I-1067)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя (1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-амин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 263,5 ($M+H^+$).

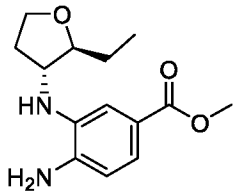
**Получение промежуточного соединения I-1068**



**I-1068**

**2-[[4-[6-[(4-Циано-2-фтор-фенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-(4-циклопропилтетрагидрофуран-3-ил)бензимидазол-5-карбоновой кислоты (I-1068).** Метил-4-амино-3-[(4-циклопропилтетрагидрофуран-3-ил)амино]бензоат **(I-1068)** в виде смеси четырех разных стереоизомеров получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-72**, заменяя 4-циклопропилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин и метил-3-фтор-4-нитробензоат на метил-3-фтор-5-йод-4-нитробензоат. ЭР/МС: 624,6 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1069**

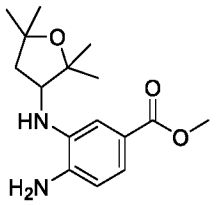


**I-1069**

**Метил-4-амино-3-[[(2S,3R)-2-этилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I- 1069).**

Метил-4-амино-3-[[(2S,3R)-2-этилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат **(I-1069)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя (2S,3R)-2-этилтетрагидрофуран-3-амин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 265,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1070**

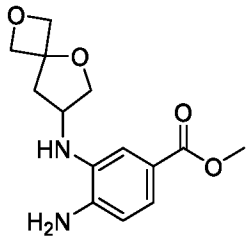


**I-1070**

**Метил 4-амино-3-[(2,2,5,5-тетраметилтетрагидрофуран-3-ил)амино]бензоат (I-1070).** Метил-4-амино-3-[(2,2,5,5-тетраметилтетрагидрофуран-3-ил)амино]бензоат **(I-**

**1070)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 2,2,5,5-тетраметилтетрагидрофуран-3-амин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 293,2 ($M+H^+$).

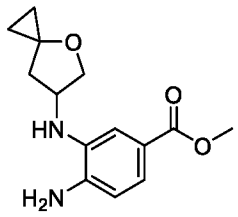
**Получение промежуточного соединения I-1071**



**I-1071**

**Метил 4-амино-3-(2,5-диоксаспиро[3.4]октан-7-иламино)бензоат (I-1071).** Метил-4-амино-3-(2,5-диоксаспиро[3.4]октан-7-иламино)бензоат **(I-1071)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 2,5-диоксаспиро[3.4]октан-7-амин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 279,2 ($M+H^+$).

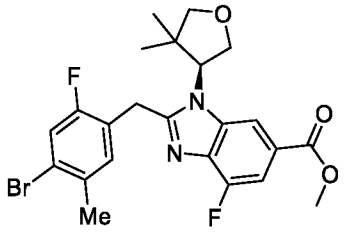
**Получение промежуточного соединения I-1072**



**I-1072**

**Метил-4-амино-3-(4-оксаспиро[2.4]гептан-6-иламино)бензоат (I-1072):** Метил-4-амино-3-(4-оксаспиро[2.4]гептан-6-иламино)бензоат **(I-1072)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 4-оксаспиро[2.4]гептан-6-амин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 263,2 ($M+H^+$).

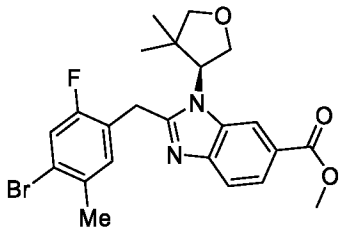
**Получение промежуточного соединения I-1075**



**I-1075**

**Метил 2-[(4-бром-2-фтор-5-метил-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат (I-1075).** Данное соединение получали способом, описанным для **I-103**, заменяя 2-(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 493,1, 495,0 (M+H+).

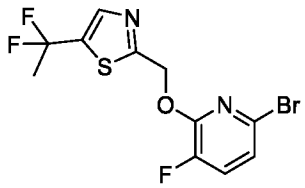
**Получение промежуточного соединения I-1076**




**I=1076**

**Метил 2-[(4-бром-2-фтор-5-метил-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1076).** Данное соединение получали аналогично **I-2**, заменяя 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)уксусную кислоту и **I-1** на **I-80**. ЭР/МС: 492,6, 494,6 (M+H+).

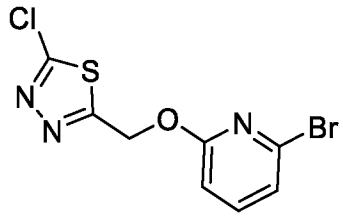
**Получение промежуточного соединения I-1078**




**I-1078**

**2-[(6-Бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-(1,1-дифторэтил)тиазол (I-1078):** 2-[(6-Бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-(1,1-дифторэтил)тиазол **(I-1078)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1034**, заменяя 2-(бромметил)-5-(1,1-дифторэтил)тиазол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол и 6-бром-3-фторпиридин-2-ол на 6-бромпиридин-2-ол. ЭР/МС: 351,2, 353,2 (M+H+).

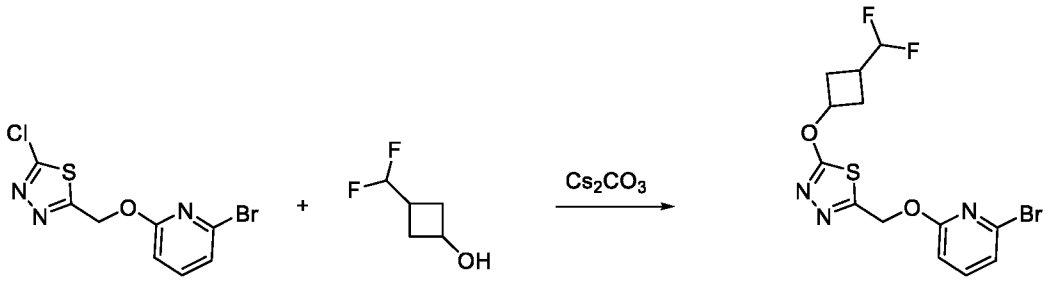
**Получение промежуточного соединения I-1079**



**I-1079**

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлор-1,3,4-тиадиазол (I-1079):** 2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлор-1,3,4-тиадиазол **(I-1079)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1040**, заменяя (5-хлор-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол и 2-бром-6-фторпиридин на 4-бром-2-фторпиримидин. ЭР/МС: 308,0, 310,0 (M+H+).

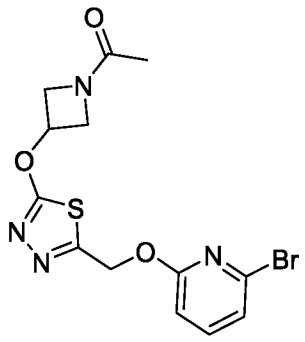
**Получение промежуточного соединения I-1080**




**I-1080**

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-[3-(дифторметил)циклобутокси]-1,3,4-тиадиазол (I-1080):** 2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлор-1,3,4-тиадиазол (45,0 мг, 0,15 ммоль), 3-(дифторметил)циклобутанол (27,0 мг, 0,22 ммоль) и карбонат цезия (95,7 мг, 0,294 ммоль) добавляли к 4 мл ацетонитрила и полученную смесь нагревали до 50°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением продукта. ЭР/МС: 392,0, 394,0 (M+H+).

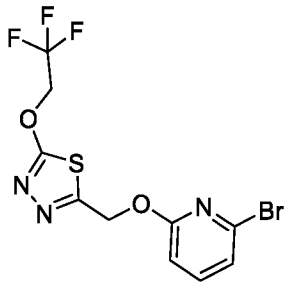
**Получение промежуточного соединения I-1081**



**I-1081**

**1-[3-[[5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]азетидин-1-ил]этенон (I-1081):** 1-[3-[[5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]окси]азетидин-1-ил]этенон **(I-1081)** получали способом, описанным для **I-1080,** заменяя 3-(дифторметил)циклобутанол на 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этенон. ЭР/МС: 385,0, 387,0 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1082**

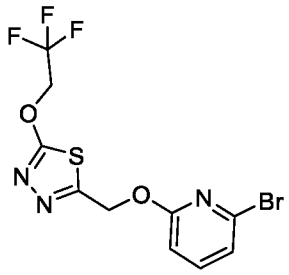


**I-1082**

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3,4-тиадиазол (I- 1082):**

2-[(6-Бром-2-пиридил) оксиметил]-5-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3,4-тиадиазол **(I-1082)** получали способом, описанным для **I-1080**, заменяя 3-(дифторметил)циклобутанол на 2,2,2-трифторэтанол. ЭР/МС: 370,0, 372,0 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1083**

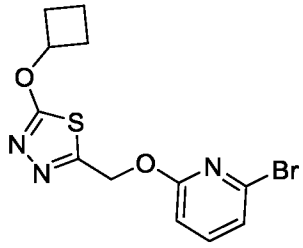


**I-1083**

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(2,2-дифторэтокси)-1,3,4-тиадиазол (I- 1083):**

2-[(6-бром-2-пиридил) оксиметил]-5-(2,2-дифторэтокси)-1,3,4-тиадиазол **(I-1083)** получали способом, описанным для **I-1080,** заменяя 3-(дифторметил)циклобутанол на 2,2-дифторэтанол. ЭР/МС: 352,0, 354,0 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1084**

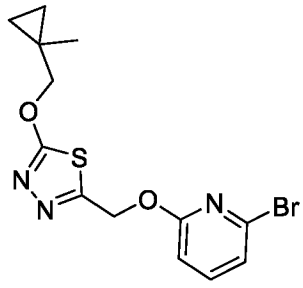


**I-1084**

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(циклобутокси)-1,3,4-тиадиазол (I-1084):**

2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(циклобутокси)-1,3,4-тиадиазол **(I-1084)** получали способом, описанным для **I-1080,** заменяя 3-(дифторметил)циклобутанол на циклобутанол. ЭР/МС: 344,0, 346,0 (M+H+).

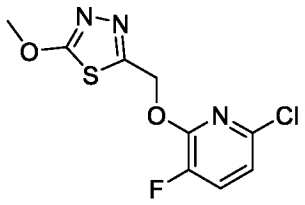
**Получение промежуточного соединения I-1085**



**I-1085**

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-[(1-метилциклопропил)метокси]-1,3,4-тиадиазол (I-1085):** 2-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-5-[(1-метилциклопропил)метокси]-1,3,4-тиадиазол **(I-1085)** получали способом, описанным для **I-1080**, заменяя 3-(дифторметил)циклобутанол на (1-метилциклопропил)метанол. ЭР/МС: 356,0, 358,0 (M+H+).

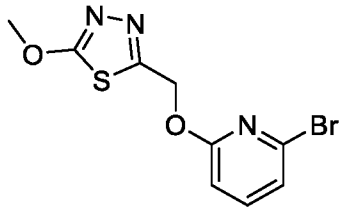
**Получение промежуточного соединения I-1089**



**I-1089**

**2-(((6-Хлор-3-фторпиримидин-2-ил)окси)метил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол (I-1089):** 2-(((6-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол **(I-1089)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1034**, заменяя 2-(хлорметил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол и 6-бром-3-фторпиридин-2-ол на 6-бромпиридин-2-ол. ЭР/МС: 275,2, 277,2 (M+H+).

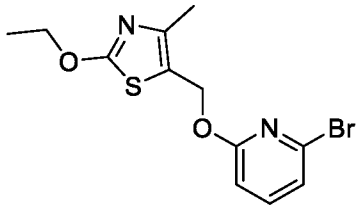
**Получение промежуточного соединения I-1090**



**I-1090**

**2-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол (I-1090).** 2-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол **(I-1090)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1034**, заменяя 2-(хлорметил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол. ЭР/МС: 302,2, 304,2 (M+H+).

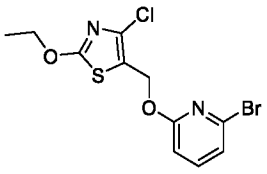
**Получение промежуточного соединения I-1093**



**I-1093**

**5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-2-этокси-4-метилтиазол (I-1093).** 5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-2-этокси-4-метилтиазол **(I-1093)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1040**, заменяя (2-этокси-4-метилтиазол-5-ил)метанол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол и 2-бром-6-фторпиридин на 4-бром-2-фторпиримидин. ЭР/МС: 327,0, 329,0 (M+H+).

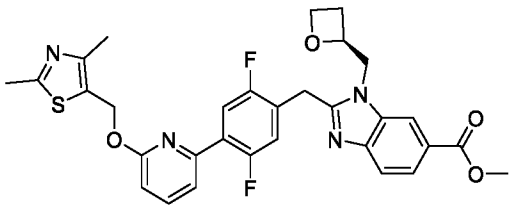
**Получение промежуточного соединения I-1094**



**I-1094**

**5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-4-хлор-2-этокситиазол (I-1094):** 5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-4-хлор-2-этокситиазол **(I-1094)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1040**, заменяя (4-хлор-2-этокситиазол-5-ил)метанол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол и 2-бром-6-фторпиридин на 4-бром-2-фторпиримидин. ЭР/МС: 349,0, 351,0 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1095**

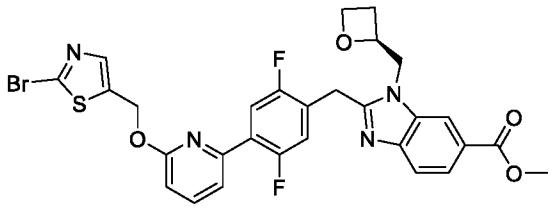


**I-1095**

**Метил-2-[[4-[6-[(2,4-диметилтиазол-5-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1095):** метил-2-[[4-[6-[(2,4-диметилтиазол-5-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат **(I-1095)**

получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1269**, заменяя метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат на этил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат и 5-(хлорметил)-2,4-диметилтиазол на 5-бром-2-(хлорметил)-3-фторпиридин. ЭР/МС: 591,2 (M+H+).

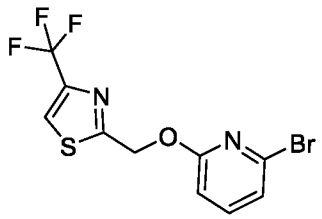
**Получение промежуточного соединения I-1096**



**I-1096**

**Метил-2-[[4-[6-[(2-бромтиазол-5-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1096):** метил-2-[[4-[6-[(2-бромтиазол-5-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат **(I-1096)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя 2-бром-5-(бромметил)тиазол на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 641,0, 643,0 (M+H+).

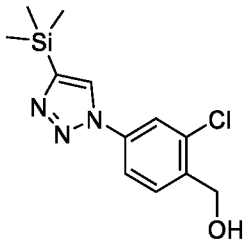
**Получение промежуточного соединения I-1097**



**I-1097**

**2-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-4-(трифторметил)тиазол (I-1097):** 2-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-4-(трифторметил)тиазол **(I-1097)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1040**, заменяя (4-(трифторметил)тиазол-2-ил)метанол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол и 2-бром-6-фторпиридин на 4-бром-2-фторпиримидин. ЭР/МС: 337,0, 340,0 (M+H+).

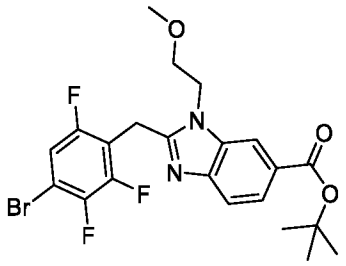
**Получение промежуточного соединения I-1101**



**I-1101**

**(2-Хлор-4-(4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанол (I-1101).** (2-Хлор-4-(4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)метанол **(I-1101)** получали аналогично **I-50**, заменяя метил-6-хлорпиридин-3-карбоксилат на метил-2-хлор-4-фторбензоат и этилциклопропан на этинил(триметил)силан. ЭР/МС: 282,0 (M+H+).

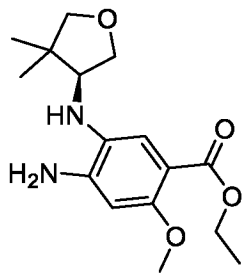
**Получение промежуточного соединения I-1103**



**I-1103**

**Трет-бутил-2-[(4-бром-2,3,6-трифторфенил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-1103):** трет-бутил-2-[(4-бром-2,3,6-трифторфенил)метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат **(I-1103)** получали аналогично **I-2**, заменяя 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,3,6-трифторфенил)уксусную кислоту и **I-1** с **I-6**. ЭР/МС: 500,0, 502,0 (M+H+).

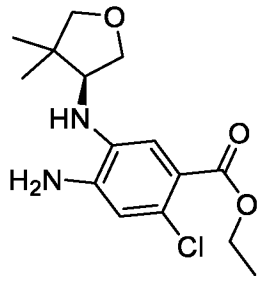
**Получение промежуточного соединения I-1104**



**I-1104**

**Этил-4-амино-5-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-2-метоксибензоат (I-1104):** этил-4-амино-5-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-2-метоксибензоат **(I-1104)** получали аналогично **I-1**, заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат на метил-5-фтор-2-метокси-4-нитробензоат и 2-метоксиэтиламин на (3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амин;гидрохлорида. ЭР/МС: 309,0 (M+H+).

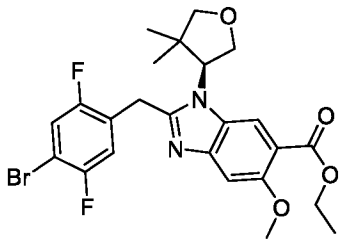
**Получение промежуточного соединения I-1105**



**I-1105**

**Этил-4-амино-2-хлор-5-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1105):** этил-4-амино-2-хлор-5-[[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат **(I-1105)** получали способом, описанным для **I-1,** заменяя метил-3-фтор-4-нитробензоат на этил-2-хлор-5-фтор-4-нитробензоат и 2-метоксиэтиламин на (3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амин;гидрохлорид. ЭР/МС: 313,0 (M+H+).

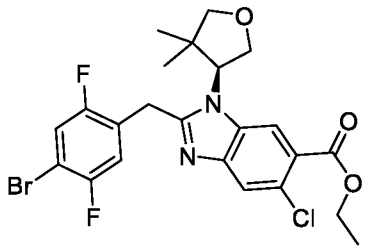
**Получение промежуточного соединения I-1106**



**I-1106**

**Метил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-6-метоксибензимидазол-5-карбоксилат (I-1106):** метил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-6-метоксибензимидазол-5-карбоксилат **(I-1106)** получали способом, описанным для **I-2**, заменяя 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту и **I-1** на **I-1104.** ЭР/МС: 510,0 (M+H+).

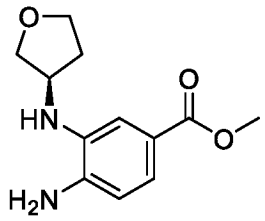
**Получение промежуточного соединения I-1107**



**I-1107**

**Этил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-6-хлор-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1107):** этил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-6-хлор-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат **(I-1107)** получали способом, описанным для **I-2**, заменяя 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту и **I-1** на **I-1105.** ЭР/МС: 528,0 (M+H+).

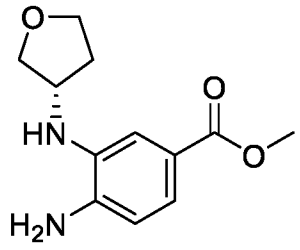
**Получение промежуточного соединения I-1110**



**I-1110**

**Метил (R)-4-амино-3-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-1110).** Метил (R)-4-амино-3-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат **(I-1110)** получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 4-метилбензолсульфоновую кислоту;(3R)-тетрагидрофуран-3-амин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 237,2 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1111**

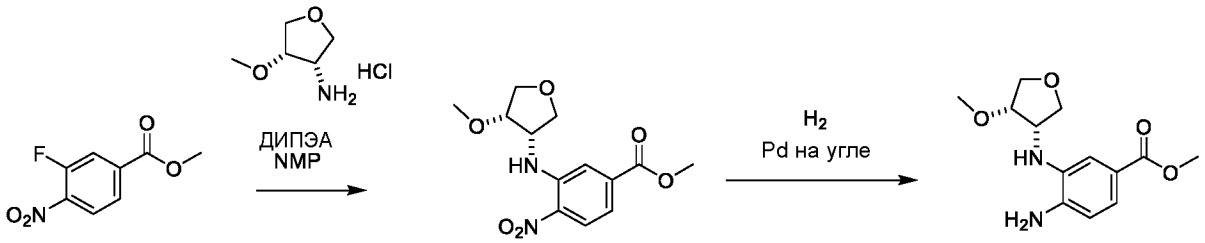


**I-1111**

**Метил(S)-4-амино-3-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-1111):** метил(S)-4-амино-3-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат **(I-1111)** получали способом,

описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 4-метилбензолсульфоновую кислоту;(3S)-тетрагидрофуран-3-амин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 237,1 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1112**

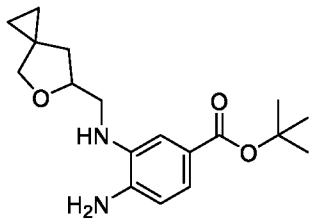



**I-1112**

**Метил-4-амино-3-((цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I- 1112).**

Метил 4-амино-3-((цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)амино) бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя цис-4-метокситетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 367,2 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1113**

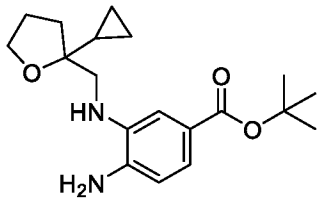


**I-1113**

**Трет-бутил-3-(((5-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил)метил)амино)-4-аминобензоат (I- 1113):**

Трет-бутил-3-(((5-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил)метил)амино)-4-аминобензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-6**, заменяя (5-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанамина гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 319,0 (M+H+)

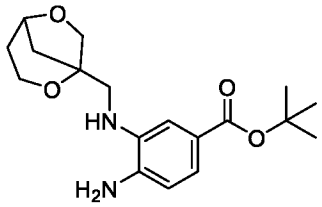
**Получение промежуточного соединения I-1114**



**I-1114**

**Трет-бутил-4-амино-3-(((2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензоат (I-1114):** трет-бутил-3-(((5-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил)метил)амино)-4-аминобензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-6**, заменяя (2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)метанамин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 333,3 (M+H+)

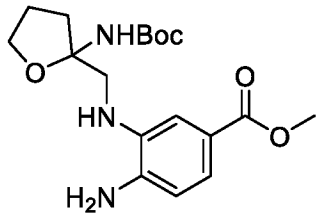
**Получение промежуточного соединения I-1115**



**I-1115**

**Трет-бутил-3-(((2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)метил)амино)-4-аминобензоат (I-1115):** трет-бутил-3-(((2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-ил)метил)амино)-4-аминобензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-6**, заменяя 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан-1-илметанамина гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 335,2 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1116**

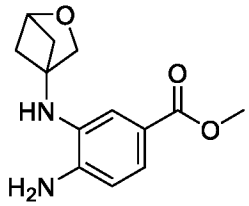


**I-1116**

**Метил-4-амино-3-(((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензоат (I-1116):** метил-4-амино-3-(((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензоат получали способом,

описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя трет-бутил(2-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)карбамата гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 333,3 (M+H+)

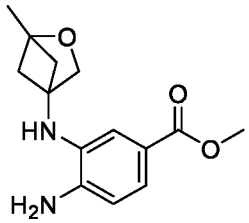
**Получение промежуточного соединения I-1117**



**I-1117**

**Метил 4-амино-3-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-иламино)бензоат (I-1117).** Метил 4-амино-3-(2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-иламино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 249,2 (M+H+)

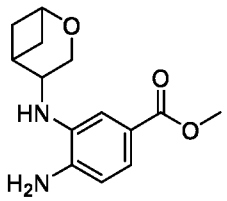
**Получение промежуточного соединения I-1118**



**I-1118**

**Метил-4-амино-3-[(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)амино]бензоат (I-1118):** метил-4-амино-3-[(1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)амино]бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 1-метил-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-амина гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 249,2 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1119**

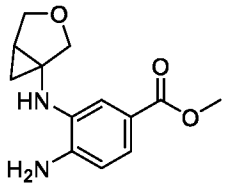


**I-1119**

**Метил 4-амино-3-(2-оксабицикло[3.1.1]гептан-4-иламино)бензоат (I-1119).** Метил 4-амино-3-(2-оксабицикло[3.1.1]гептан-4-иламино)бензоат получали способом,

описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 2-оксабицикло[3.1.1]гептан-4-амин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 263,2 (M+H+)

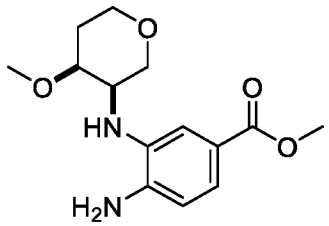
**Получение промежуточного соединения I-1120**



**I-1120**

**Метил 4-амино-3-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-иламино)бензоат (I-1120).** Метил 4-амино-3-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-иламино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 249,2 (M+H+)

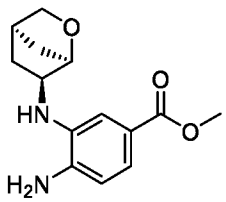
**Получение промежуточного соединения I-1121**



**I-1121**

**Метил 4-амино-3-[[цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1121).** Метил 4-амино-3-[[цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя цис-4-метокситетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 281,1 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1122**

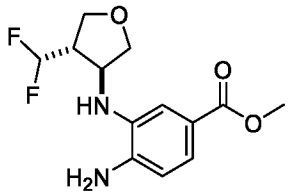


**I-1122**

**Метил 4-амино-3-[[(1r,4r,6s)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-6-ил]амино]бензоат (I-1122).** Метил 4-амино-3-[[(1r,4r,6s)-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-6-ил]амино]бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя (1r,4r,6s)-2-

оксабицикло[2.2.1]гептан-6-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 263,2 (M+H+)

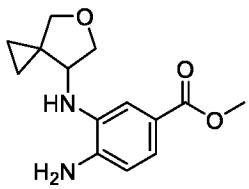
**Получение промежуточного соединения I-1123**



**I-1123**

**Метил 4-амино-3-[[транс-4-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1123).** Метил 4-амино-3-[[транс-4-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя транс-4-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 287,2 (M+H+)

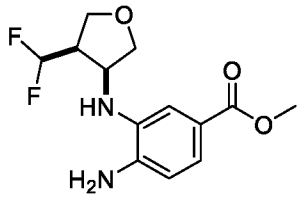
**Получение промежуточного соединения I-1124**



**I-1124**

**Метил 4-амино-3-(5-оксаспиро[2.4]гептан-7-иламино)бензоат (I-1124).** Метил 4-амино-3-(5-оксаспиро[2.4]гептан-7-иламино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-69**, заменяя 5-оксаспиро[2.4]гептан-7-амин гидрохлорид на 4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид. ЭР/МС: 263,2 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1125**

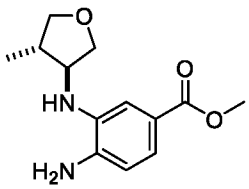


**I-1125**

**Метил 4-амино-3-[[цис-4-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1125).** Метил 4-амино-3-[[транс-4-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя цис-4-

(дифторметил)тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 287,2 (M+H+)

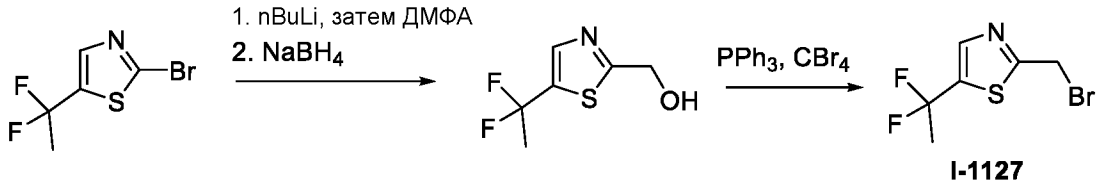
**Получение промежуточного соединения I-1126**



I-1126

**Метил 4-амино-3-[[транс-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1126).** Метил 4-амино-3-[[транс-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя транс-4-метилтетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 251,2 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1127**



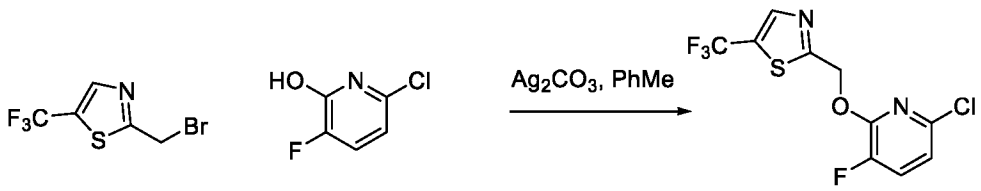

I-1127

**[5-(1,1-дифторэтокси)тиазол-2-ил]метанол:** 2-бром-5-(1,1-дифторэтил)тиазол (1,0 г, 4,4 ммоль) в ТГФ (15 мл) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли nBuLi (2,2 М, 2,5 мл, 5,5 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин перед добавлением ДМФА (1 мл) и полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Смесь гасили насыщенным водным $NH_4Cl$ и разбавляли EtOAc и слои разделяли. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ/MeOH (1:1, 15 мл) и небольшими порциями добавляли $NaBH_4$ (0,17 мг, 4,4 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед гашением насыщенным водным раствором и разбавляли ДХМ. Слои разделяли, а объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Затем концентрат очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны) давала желаемый продукт. ЭР/МС: 180,2 (M+H+)

**2-(Бромметил)-5-(1,1-дифторэтокси)тиазол (I-1127).** [5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил]метанол (540 мг, 3,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0°C и добавляли трифенилфосфин (870 мг, 3,33 ммоль) и $CBr_4$ (1,1 г, 3,33 ммоль), соответственно. Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов перед концентрированием под

вакуумом. Очистка флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) давала желаемый продукт. ЭР/МС: 244,0 (M+H+)

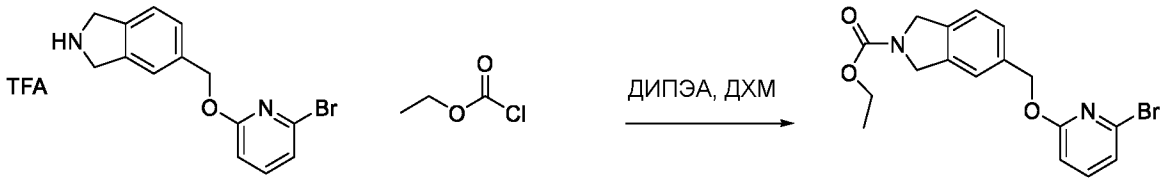
**Получение промежуточного соединения I-1130**




**I-1130**

**2-[(6-Хлор-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)тиазол: 2-[(6-Хлор-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)тиазол (I-1130):** 2-[(6-Хлор-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)тиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1129**, заменяя 2-(бромметил)-5-(трифторметил)тиазол на 2-(бромметил)-3-фтор-5-(трифторметил)пиридин и 6-хлор-3-фторпиридин-2-ол на 6-бромпиридин-2-он. ЭР/МС: 313,1 (M+H+)

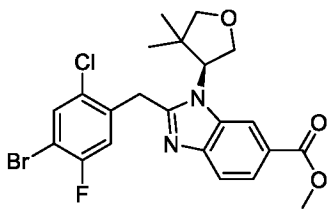
**Получение промежуточного соединения I-1131**




**I-1131**

**Этил-5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]изоиндолин-2-карбоксилат (I-1131)**. К 5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]изоиндолин, 2,2,2-трифторуксусной кислоте (60 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ добавляли DIPEA (0,075 мл, 0,43 ммоль) и этилхлорформиат (0,016 мл, 0,17 ммоль) при КТ, соответственно. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов перед концентрированием под вакуумом. Очистка флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) давала желаемый продукт. ЭР/МС: 379,0 (M+H+)

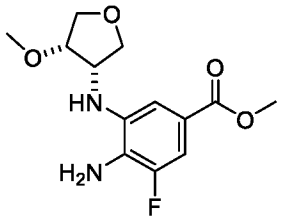
**Получение промежуточного соединения I-1132**




**I-1132**

**Метил 2-[(4-бром-2-хлор-5-фтор-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1132).** Метил 2-[(4-бром-2-хлор-5-фтор-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя метил 4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат **I-80** на метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат **I-1** и 2-(4-бром-2-хлор-5-фтор-фенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 497,3 (M+H+).

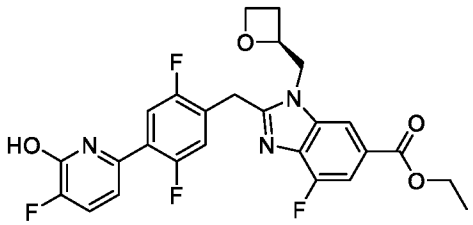
**Получение промежуточного соединения I-1133**



**I-1133**

**Метил 4-амино-3-фтор-5-((цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-1133).** Метил 4-амино-3-фтор-5-((цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя транс-4-метокситетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин и метил 3,5-дифтор-4-нитро-бензоат на метил 3-фтор-4-нитро-бензоат. ЭР/МС: 285,2 (M+H+)

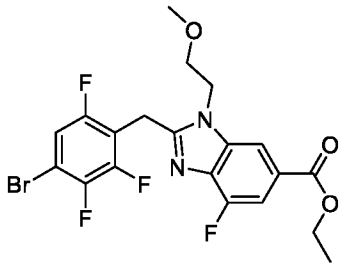
**Получение промежуточного соединения I-1134**



**I-1134**

**Этил-2-[[2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1134):** этил-2-[[2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-9**, заменяя **I-14** на **I-8** и 2-бензилокси-6-бром-3-фторпиридин на 2-бензилокси-6-бромпиридин. ЭР/МС: 516,1 (M+H+).

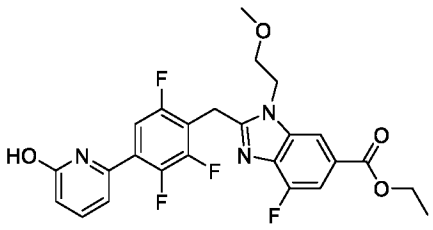
**Получение промежуточного соединения I-1135**



**I-1135**

**Этил 2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1135).** Этил 2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-2**, заменяя этил 4-амино-3-фтор-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат **I-1032** на метил 4-амино-3-(2 метоксиэтиламино)бензоат **I-1** и 2-(4-бром-2,5,6-трифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 490,2. M+H+).

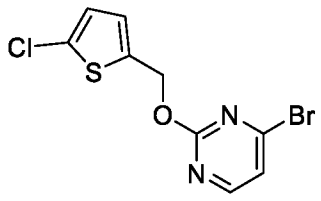
**Получение промежуточного соединения I-1136**



**I-1136**

**Этил 7-фтор-3-(2-метоксиэтил)-2-[[2,3,6-трифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1136).** Этил 7-фтор-3-(2-метоксиэтил)-2-[[2,3,6-трифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-9**, заменяя этил 2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат **I-1135** на **I-8**. ЭР/МС: 504,1 (M+H+).

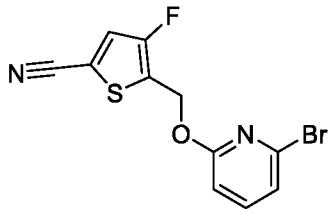
**Получение промежуточного соединения I-1137**



**I-1137**

**4-Бром-2-[(5-хлор-2-тиенил)метокси]пиридин (I-1137):** 4-Бром-2-[(5-хлор-2-тиенил)метокси]пиридин получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-43**, заменяя (5-хлор-2-тиенил)метанол на (1-метилимидазол-4-ил)метанол и 4-бром-2-фторпиримидин на 2-бром-6-фторпиридин. ЭР/МС: 307,0 (M+H+)

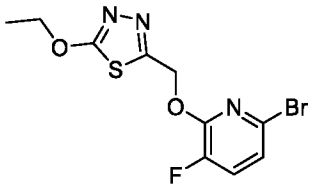
**Получение промежуточного соединения I-1138**



**I-1138**

**5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-4-фтортиофен-2-карбонитрил (I-1138):** 5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-4-фтортиофен-2-карбонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-43**, заменяя 4-фтор-5-(гидроксиметил)тиофен-2-карбонитрил на (1-метилимидазол-4-ил)метанол. ЭР/МС: 313,1 (M+H+)

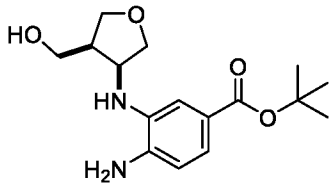
**Получение промежуточного соединения I-1139**



**I-1139**

**2-[(6-Бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-этокси-1,3,4-тиадиазол (I-1139):** 2-[(6-Бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-этокси-1,3,4-тиадиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1129**, заменяя 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазол на 2-(бромметил)-3-фтор-5-(трифторметил)пиридин и 6-бром-3-фторпиридин-2-ол на 6-бромпиридин-2-ол. ЭР/МС: 335,0 (M+H+)

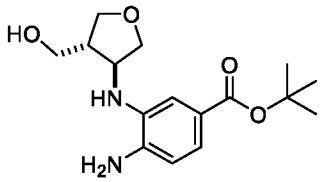
**Получение промежуточного соединения I-1140**



**I-1140**

**Трет-бутил-4-амино-3-((цис-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-1140)**: трет-бутил-4-амино-3-((цис-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-6**, заменяя (цис-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)метанол на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 339,2 (M+H+)

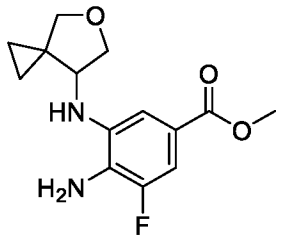
**Получение промежуточного соединения I-1141**



I-1141

**Трет-бутил-4-амино-3-((транс-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-1141):** трет-бутил-4-амино-3-((транс-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-6**, заменяя (транс-4-аминотетрагидрофуран-3-ил)метанол на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 339,2 (M+H+)

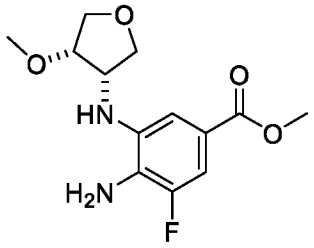
**Получение промежуточного соединения I-1142**



I-1142

**Метил 3-((5-оксаспиро[2.4]гептан-7-ил)амино)-4-амино-5-фторбензоат (I-1142).** Метил 3-((5-оксаспиро[2.4]гептан-7-ил)амино)-4-амино-5-фторбензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 5-оксаспиро[2.4]гептан-7-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин и метил 3,5-дифтор-4-нитро-бензоат на метил 3-фтор-4-нитро-бензоат. ЭР/МС: 281,2 (M+H+)

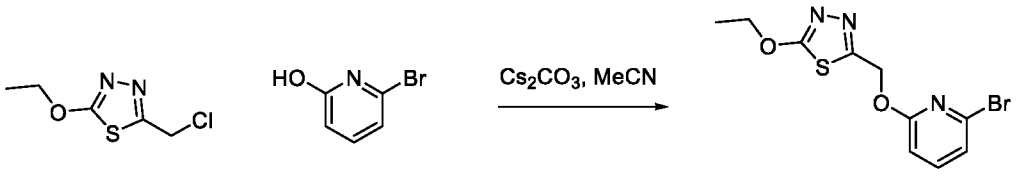
**Получение промежуточного соединения I-1144**



**I-1144**

**Метил 4-амино-3-фтор-5-((цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-1144).** Метил 4-амино-3-фтор-5-((цис-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 5-оксаспиро[2.4]гептан-7-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин и метил 3,5-дифтор-4-нитро-бензоат на метил 3-фтор-4-нитро-бензоат. ЭР/МС: 281,2 (M+H+)

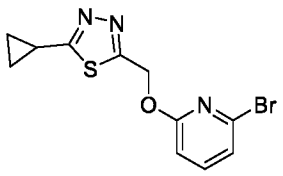
**Получение промежуточного соединения I-1145**



**I-1145**

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-этокси-1,3,4-тиадиазол (I-1145):** 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазол (113 мг, 0,63 ммоль), 6-бромпиридин-2-ол (100 мг, 0,58 ммоль) и карбонат цезия (300 мг, 0,92 ммоль) в MeCN (7 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ и фильтровали через целитовую пробку. Полученный раствор концентрировали и очищали флэш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 316,8 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1146**

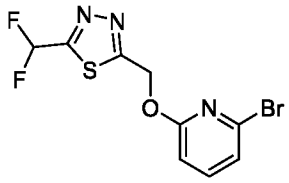


**I-1146**

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол (I-1146):** 2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1145**, заменяя 2-(хлорметил)-5-

циклопропил-1,3,4-тиадиазол на 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазол. ЭР/МС: 312,8 (M+H+)

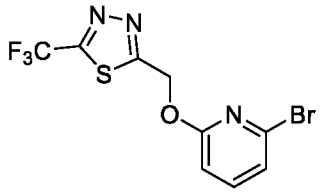
**Получение промежуточного соединения I-1147**



**I-1147**

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол (I-1147):** 2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1145**, заменяя 2-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол на 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазол. ЭР/МС: 322,8 (M+H+)

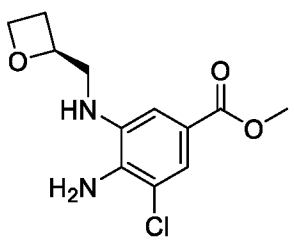
**Получение промежуточного соединения I-1148**



**I-1148**

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол (I-1148).** 2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1145**, заменяя 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол на 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазол. ЭР/МС: 341,8 (M+H+)

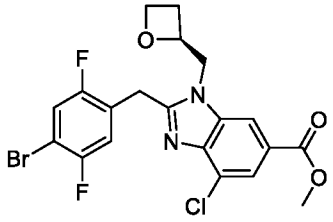
**Получение промежуточного соединения I-1149**



**I-1149**

**Метил(S)-4-амино-3-хлор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат (I-1149):** Метил(S)-4-амино-3-хлор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **1378-I-68**, заменяя (S)-оксетан-2-илметанамин на 2-метоксиэтиламин и метил-3-хлор-5-фтор-4-нитробензоат на метил-3-фтор-4-нитробензоат. ЭР/МС: 271,0 (M+H+).

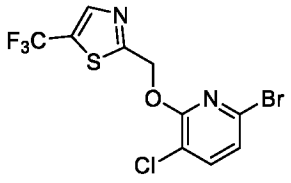
**Получение промежуточного соединения I-1150**



**I-1150**

**Метил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-хлор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1150):** Метил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-хлор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя метил(S)-4-амино-3-хлор-5-((оксетан-2-илметил)амино)бензоат **I-1149** на метил-4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 504,9 (M+H+).

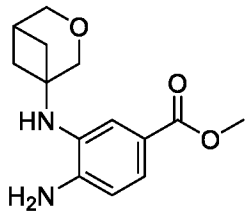
**Получение промежуточного соединения I-1151**



**I-1151**

**2-[(6-Бром-3-хлор-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)тиазол (I-1151):** 2-[(6-Бром-3-хлор-2-пиридил)оксиметил]-5-(трифторметил)тиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1129**, заменяя 2-(бромметил)-5-(трифторметил)тиазол на 2-(бромметил)-3-фтор-5-(трифторметил)пиридин и 6-бром-3-хлорпиридин-2-ол на 6-бромпиридин-2-ол. ЭР/МС: 374,8 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1152**

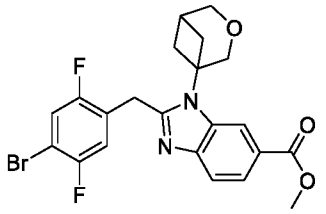


I-1152

**Метил-4-нитро-3-(3-оксабицикло[3.1.1]гептан-1-иламино) бензоат (I-1152).**

Метил-4-нитро-3-(3-оксабицикло[3.1.1]гептан-1-иламино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя 3-оксабицикло[3.1.1]гептан-1-амина гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 293,0 (M+H+).

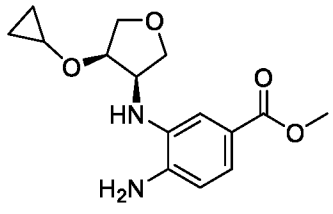
**Получение промежуточного соединения I-1153**



I-1153

**Метил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-(3-оксабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-1153).** Метил 2-[(4-бром-2,5-дифтор-фенил)метил]-3-(3-оксабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя метил 4-нитро-3-(3-оксабицикло[3.1.1]гептан-1-иламино)бензоат **I-1152** на метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 477,0 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1155**

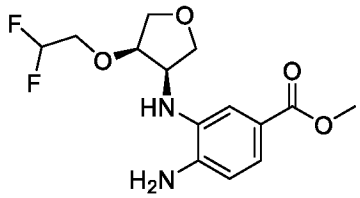


I-1155

**Метил-4-амино-3-[[цис-4-(циклопропокси)тетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1155).** Метил 4-амино-3-[[цис-4-(циклопропокси)тетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-**

**68**, заменяя цис-4-(циклопропокси)тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 293,0 (M+H+)

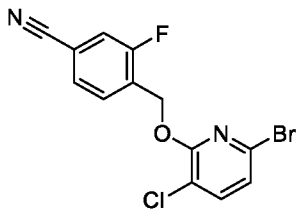
**Получение промежуточного соединения I-1156**



**I-1156**

**Метил 3-[[цис-4-(2,2-дифторэтокси)тетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитро-бензоат (I-1156).** Метил 3-[[цис-4-(2,2-дифторметокси)тетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитро-бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя цис-4-(2,2-дифторметокси)тетрагидрофуран-3-амин-гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 317,2 (M+H+).

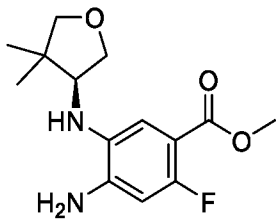
**Получение промежуточного соединения I-1159**



**I-1159**

**4-[(6-бром-3-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (I-1159):** 4-[(6-Бром-3-хлор-2-пиридил)оксиметил]-3-фтор-бензонитрил получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1129**, заменяя 4-(бромметил)-3-фторбензотриазол на 2-(бромметил)-3-фтор-5-(трифторметил)пиридин и 6-бром-3-хлор-пиридин-2-ол на 6-бромпиридин-2-ол. ЭР/МС: 342,0 (M+H+)

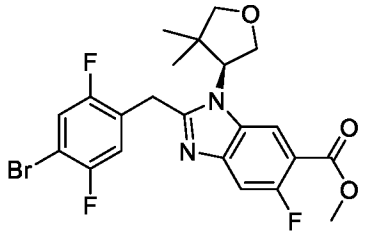
**Получение промежуточного соединения I-1160**



**I-1160**

**Метил(S)-4-амино-5-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-фторбензоат (I-1160):** Метил (S)-4-амино-5-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-фторбензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя (S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин и метил 2,5-дифтор-4-нитробензоат на метил 3-фтор-4-нитробензоат. ЭР/МС: 283,2 (M+H+)

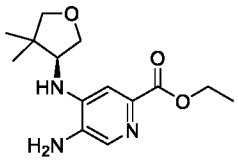
**Получение промежуточного соединения I-1161**



**I-1161**

**Метил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-6-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат (I-1161).** Метил 2-[(4-бром-2,5-дифтор-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-6-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя метил (S)-4-амино-5-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-фторбензоат **I-1160** на метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 498,0 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1162**

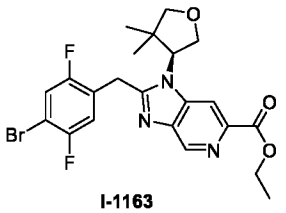


**i-1162**

**Этил(S)-5-амино-4-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)пиколинат (I- 1162):**

Этил(S)-5-амино-4-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)пиколинат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя (S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин и этил 4-хлор-5-нитропиколинат на метил 3-фтор-4-нитробензоат. ЭР/МС: 280,0 (M+H+)

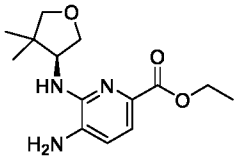
**Получение промежуточного соединения I-1163**



I-1163

**Этил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-1-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоксилат (I-1163).** Этил 2-[(4-бром-2,5-дифтор-фенил)метил]-1-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя этил(S)-5-амино-4-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)пиколинат **I-1162** на метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 495,0 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1166**

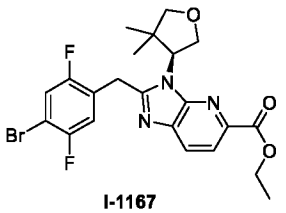


I-1166

**Этил(S)-5-амино-6-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-пиколинат (I- 1166).**

Этил(S)-5-амино-6-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)пиколинат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя (S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин и этил-6-хлор-5-нитропиколинат на метил-3-фтор-4-нитробензоат. ЭР/МС: 280,0 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1167**

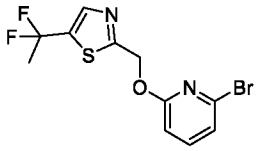


I-1167

**Этил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат (I-1167).** Этил 2-[(4-бром-2,5-дифтор-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилат получали способом, описанным для

промежуточного соединения **I-2**, заменяя этил(S)-5-амино-6-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)пиколинат **I-1166** на метил 4-амино-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 495,0 (M+H+).

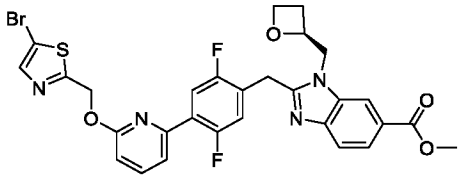
**Получение промежуточного соединения I-1173**



I-1173

**2-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-5-(1,1-дифторэтил)тиазол (I-1173).** 2-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-5-(1,1-дифторэтил)тиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1129**, заменяя 2-(бромметил)-5-(1,1-дифторэтил)тиазол на 2-(бромметил)-3-фтор-5-(трифторметил)пиридин. ЭР/МС: 335,0 (M+H+)

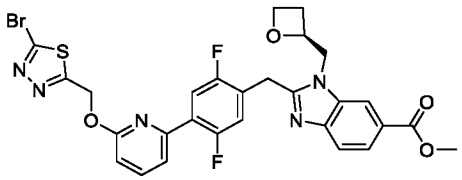
**Получение промежуточного соединения I-1176**



I-1176

**Метил(S)-2-(4-(6-((5-бромтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1176):** Метил(S)-2-(4-(6-((5-бромтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1096**, заменяя 2-бром-5-(бромметил)тиазол на 2-бром-5-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 641,2 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1177**

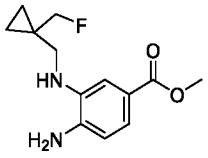


I-1177

**Метил (S)-2-(4-(6-((5-бром-1,3,4-тиадазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан -2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1177).** Метил (S)-2-(4-(6-((5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-

дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1096**, заменяя 2-бром-5-(хлорметил)-1,3,4-тиадазол на 2-бром-5-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 642,1 (M+H+)

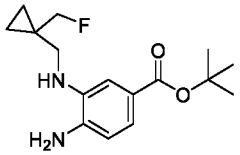
**Получение промежуточного соединения I-1178**



I-1178

**Метил-4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (I-1178).** Метил 4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя (1-(фторметил)циклопропил)метанамин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 253,2 (M+H+).

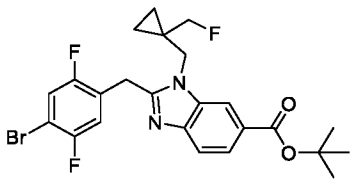
**Получение промежуточного соединения I-1179**



I-1179

**Трет-бутил-4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (I-1179):** трет-бутил-4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-6**, заменяя (1-(фторметил)циклопропил)метанамин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 295,2 (M+H+).

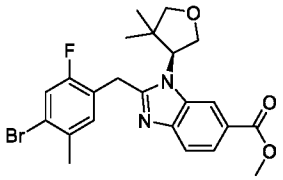
**Получение промежуточного соединения I-1180**



I-1180

**Трет-бутил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1180):** трет-бутил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-1179** на **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 509, 511 (M+H+).

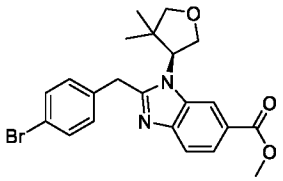
**Получение промежуточного соединения I-1076**



I-1076

**Метил 2-[(4-бром-2-фтор-5-метил-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1076).** Метил 2-[(4-бром-2-фтор-5-метил-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-80** на **I-1** и 2-(4-бром-2-фтор-5-метил-фенил)уксусную кислоту **I-1277** на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 475, 477 (M+H+).

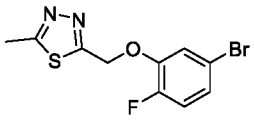
**Получение промежуточного соединения I-1182**



I-1182

**Метил 2-[(4-бромфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1182).** Метил 2-[(4-бромфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-80** на **I-1** и 2-(4-бромфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 443, 445 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1183**

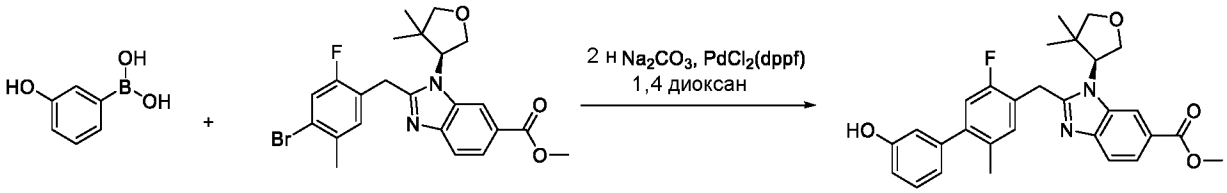


I-1183

**2-[(5-Бром-2-фторфенокси)метил]-5-этокси-1,3,4-тиадиазол (I-1183).** 2-[(5-бром-2-фторфенокси)метил]-5-этокси-1,3,4-тиадиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-84**, заменяя 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазол на 2-

(бромметил)тиазол-5-карбонитрил (**I-63**) и 5-бром-2-фторфенол на 6-бромпиридин-2-ол. ЭР/МС: 333, 335 (M+H+).

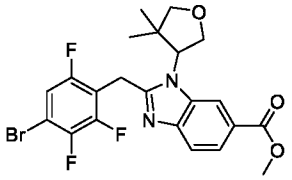
**Получение промежуточного соединения I-1184**




**I-1184**

**Метил 3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-2-[[2-фтор-4-(3-гидроксифенил)-5-метил-фенил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1184).** Суспензию метил 2-[(4-бром-2-фтор-5-метил-фенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилата (130 мг, 0,273 ммоль) **(I-1076)**, (3-гидроксифенил)бороновой кислоты (75,4 мг, 0,547 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия(II);$PdCl_2$(dppf) (20,3 мг, 0,0273 ммоль, карбоната натрия (2000 ммоль/л, 0,273 мл, 0,547 ммоль) дегазировали. Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь разводили EtOAc и водой. Органический экстракт сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 489,1 (M+H+)

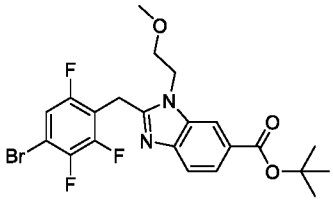
**Получение промежуточного соединения I-1185**



**I-1185**

**Метил 2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1185).** Метил 2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-25** на **I-1** и 2-(4-бром-2,3,6-трифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 497, 499 (M+H+).

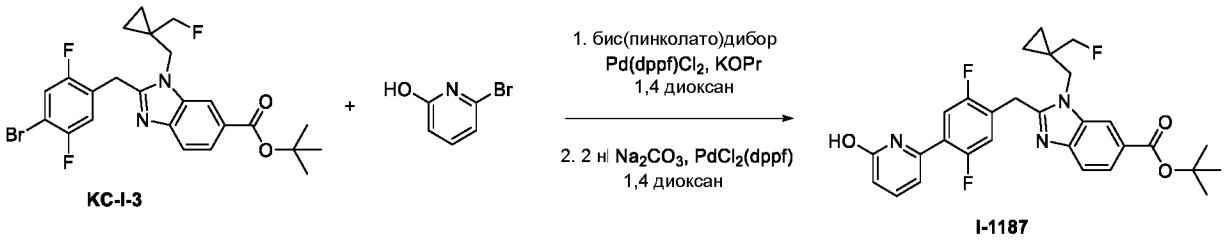
**Получение промежуточного соединения I-1186**



I-1186

**Трет-бутил-2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1186):** трет-бутил-2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-6** на **I-1** и 2-(4-бром-2,3,6-трифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 499, 501 (M+H+).

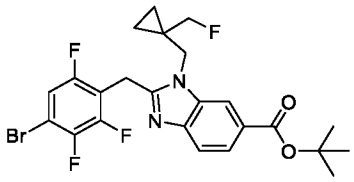
**Получение промежуточного соединения I-1187**




KC-I-3 I-1187

**Трет-бутил-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1187).** Суспензию трет-бутил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (500 мг, 0,98 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II);$PdCl_2$(dppf) (72,8 мг, 0,098 ммоль), пропионата калия (330 мг, 2,94 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (324 мг, 1,28 ммоль) дегазировали и затем нагревали при 110°C в течение 2 ч. После завершения добавляли карбонат натрия (2000 ммоль/л, 0,98 мл, 1,96 ммоль), 6-бромпиридин-2-ол (256 мг, 1,47 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II);$PdCl_2$(dppf) (30,4 мг, 0,04 ммоль) и полученную смесь дегазировали. Смесь затем нагревали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь разводили EtOAc и водой. Органический экстракт сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 523,7 (M+H+)

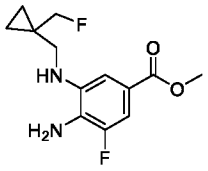
**Получение промежуточного соединения I-1188**



I-1188

**Трет-бутил-2-[(4-бром-2,3,6-трифторфенил)метил]-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1188):** трет-бутил-2-[(4-бром-2,3,6-трифторфенил)метил]-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-1179** на **I-1** и 2-(4-бром-2,3,6-трифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 527, 529 (M+H+).

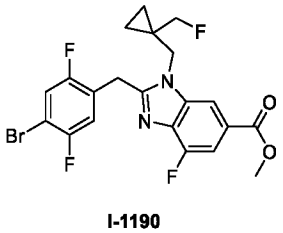
**Получение промежуточного соединения I-1189**



I-1189

**Метил-4-амино-3-фтор-5-[[1-(фторметил)циклопропил]метиламино]бензоат (I-1189).** Метил-4-амино-3-фтор-5-[[1-(фторметил)циклопропил]метиламино]бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя (1-(фторметил)циклопропил)метанамин на 2-метоксиэтиламин и метил-3,5-дифтор-4-нитробензоат на метил-3-фтор-4-нитробензоат. ЭР/МС: 270,2 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1190**

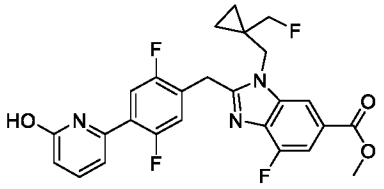


I-1190

**Метил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-7-фтор-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1190).** Метил 2-[(4-бром-2,5-дифтор-фенил)метил]-7-фтор-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом,

описанным для промежуточного соединения **I-13**, заменяя **I-1189** на **I-5** и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 485, 487 (M+H+).

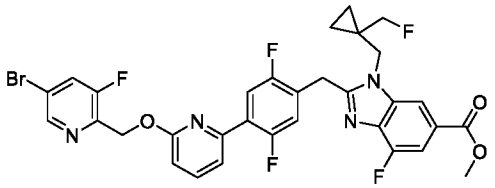
**Получение промежуточного соединения I-1191**



I-1191

**Метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1191).** Метил 2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1187**, заменяя **I-1190** на **I-1180**. ЭР/МС: 499, 501 (M+H+).

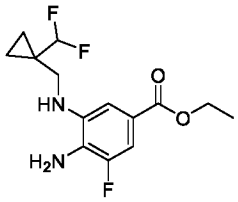
**Получение промежуточного соединения I-1192**



I-1192

**Метил 2-[[4-[6-[(5-бром-3-фтор-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1192).** Метил 2-[[4-[6-[(5-бром-3-фтор-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-7-фтор-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя **I-1191** на **I-9** и 5-бром-2-(хлорметил)-3-фтор-пиридин на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 687, 689 (M+H+).

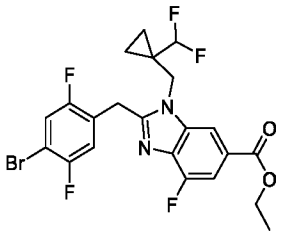
**Получение промежуточного соединения I-1193**



I=1193

**Этил 3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метиламино]-5-фтор-4-нитро-бензоат (I-1193).** Этил-3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метиламино]-5-фтор-4-нитробензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1**, заменяя [1-(дифторметил)циклопропил]метанамин на 2-метоксиэтиламин и этил-3,5-дифтор-4-нитробензоат на метил-3-фтор-4-нитробензоат. ЭР/МС: 302,2 (M+H+).

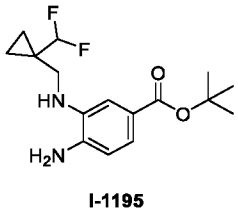
**Получение промежуточного соединения I-1194**



I-1194

**Этил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метил]-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат (I-1194).** Этил 2-[(4-бром-2,5-дифтор-фенил)метил]-3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метил]-7-фтор-бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-13**, заменяя **I-1193** на **I-5** и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 517,1, 519 (M+H+).

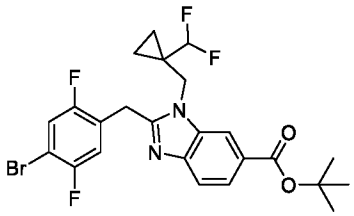
**Получение промежуточного соединения I-1195**



I-1195

**Трет-бутил-4-амино-3-(((1-(дифторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (I-1195):** трет-бутил-4-амино-3-(((1-(дифторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-6**, заменяя (1-(дифторметил)циклопропил)метанамин на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 295,2 (M+H+).

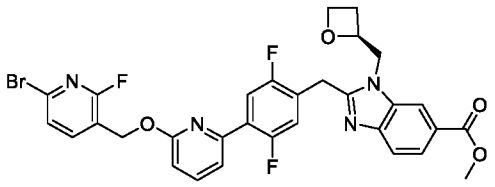
**Получение промежуточного соединения I-1196**



I-1196

**Трет-бутил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1196):** трет-бутил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[[1-(дифторметил)циклопропил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-1195** на **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 527, 529 (M+H+).

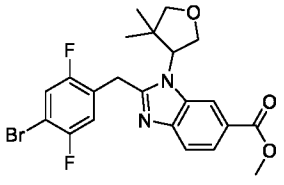
**Получение промежуточного соединения I-1197**



I-1197

**Метил-2-[[4-[6-[(6-бром-2-фтор-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1197).** Метил 2-[[4-[6-[(6-бром-2-фтор-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя 6-бром-3-(бромметил)-2-фторпиридин на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 653, 655 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1198**

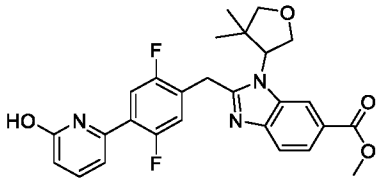


I-1198

**Метил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-1198).** Метил 2-[(4-бром-2,5-дифтор-фенил)метил]-3-

(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-25** на **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 479, 481 (M+H+).

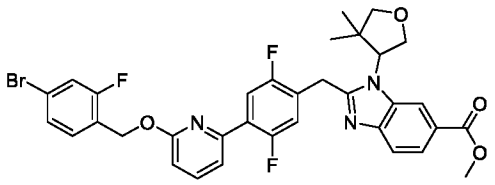
**Получение промежуточного соединения I-1199**



I-1199

**Метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-1199):** метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1187**, заменяя **I-1198** на **I-1180**. ЭР/МС: 493, 495 (M+H+).

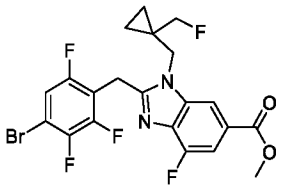
**Получение промежуточного соединения I-1200**



I-1200

**Метил 2-[[4-[6-[(4-бром-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-1200).** Метил 2-[[4-[6-[(4-бром-2-фтор-фенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя **I-1199** на **I-9** и 4-бром-1-(бромметил)-2-фтор-бензол на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 680, 682 (M+H+).

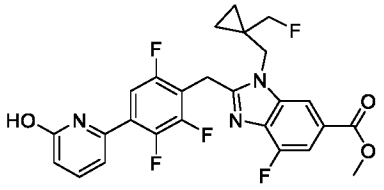
**Получение промежуточного соединения I-1201**



I-1201

**Метил-2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1201).** Метил 2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-13**, заменяя **I-1189** на **I-5** и 2-(4-бром-2,3,6-трифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фтор-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 485, 487 (M+H+).

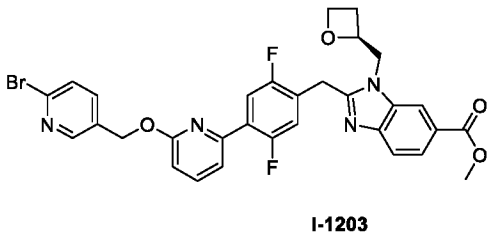
**Получение промежуточного соединения I-1202**



I-1202

**Метил 7-фтор-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]-2-[[2,3,6-трифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1202).** Метил 7-фтор-3-[[1-(фторметил)циклопропил]метил]-2-[[2,3,6-трифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1187**, заменяя **I-1201** на **I-1180**. ЭР/МС: 517, 519 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1203**

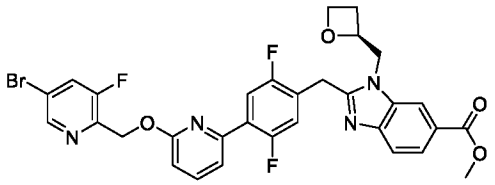


I-1203

**Метил-2-[[4-[6-[(6-бром-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1203):** Метил 2-[[4-[6-[(6-бром-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным

для промежуточного соединения **I-21**, заменяя 2-бром-5-(бромметил)пиридин на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 635, 637 (M+H+).

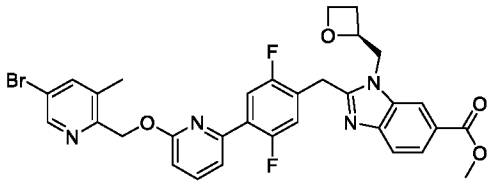
**Получение промежуточного соединения I-1204**



I-1204

**Метил-2-[[4-[6-[(6-бром-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1204).** Метил 2-[[4-[6-[(6-бром-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя **I-31** на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 653, 655 (M+H+).

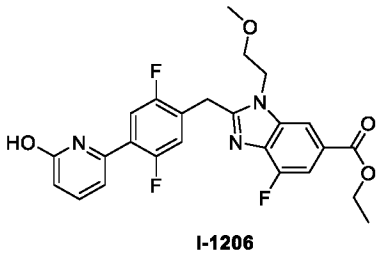
**Получение промежуточного соединения I-1205**



I-1205

**Метил-2-[[4-[6-[(5-бром-3-метил-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1205).** Метил 2-[[4-[6-[(5-бром-3-метил-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя 5-бром-2-(хлорметил)-3-метилпиридин на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 649, 651 (M+H+).

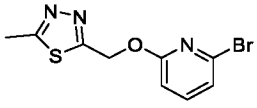
**Получение промежуточного соединения I-1206**



I-1206

**Этил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-1206).** Этил 2-[[2,5-дифторо-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1187**, заменяя **I-1033** на **I-1180**. ЭР/МС: 485, 487 (M+H+).

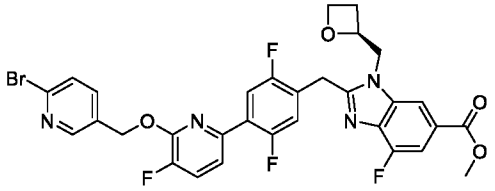
**Получение промежуточного соединения I-1207**



I-1207

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол (I-1207).** 2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-метил-1,3,4-тиадиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1034**, заменяя 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол. ЭР/МС: 286, 288 (M+H+).

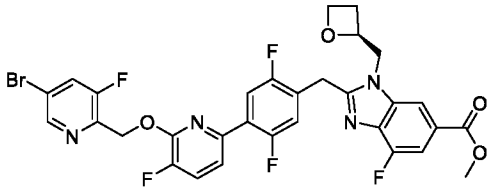
**Получение промежуточного соединения I-1208**



I-1208

**Этил 2-[[4-[6-[(6-бром-3-пиридил)метокси]-5-фтор-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1208).** Этил 2-[[4-[6-[(6-бром-3-пиридил)метокси]-5-фтор-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя этил 2-[[2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат на I-9 и 2-бром-5-(бромметил)пиридин на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 686, 687 (M+H+).

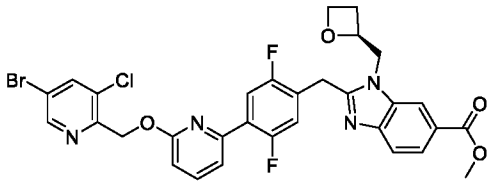
**Получение промежуточного соединения I-1209**



I-1209

**Этил 2-[[4-[6-[(5-бром-3-фтор-2-пиридил)метокси]-5-фтор-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1209).** Этил 2-[[4-[6-[(5-бром-3-фтор-2-пиридил)метокси]-5-фтор-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя этил 2-[[2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат на **I-9** и 5-бром-2-(хлорметил)-3-фтор-пиридин на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 703, 705 (M+H+).

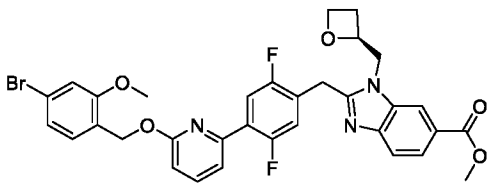
**Получение промежуточного соединения I-1210**



I-1210

**Метил-2-[[4-[6-[(5-бром-3-хлор-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1210).** Метил 2-[[4-[6-[(5-бром-3-хлор-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя 5-бром-3-хлор-2-(хлорметил)пиридин на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 670, 672 (M+H+).

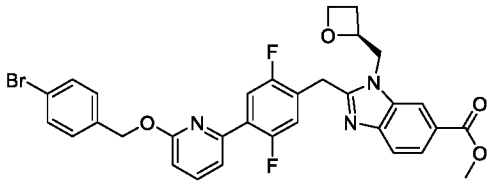
**Получение промежуточного соединения I-1211**



I-1211

**Метил-2-[[4-[6-[(4-бром-2-метоксифенил) метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил] метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1211).** Метил 2-[[4-[6-[(4-бром-2-метокси-фенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя 4-бром-1-(бромметил)-2-метокси-бензол на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 664, 666 (M+H+).

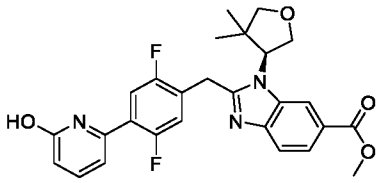
**Получение промежуточного соединения I-1212**



I-1212

**Метил-2-[[4-[6-[(4-бромфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1212).** Метил 2-[[4-[6-[(4-бромфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя 1-бром-4-(бромметил)бензол на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 634, 636 (M+H+).

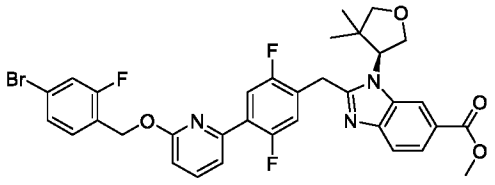
**Получение промежуточного соединения I-1219**



I-1219

**Метил-(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1219).** Метил (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1187**, заменяя **I-82** на **I-1180**. ЭР/МС: 493, 495 (M+H+).

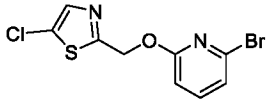
**Получение промежуточного соединения I-1220**



I-1220

**Метил (S)-2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1220).** Метил (S)-2-(4-(6-((4-бром-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-21**, заменяя **I-1219** на **I-9** и 4-бром-1-(бромметил)-2-фтор-бензол на 5-бром-2-(бромметил)тиазол. ЭР/МС: 680, 682 (M+H+).

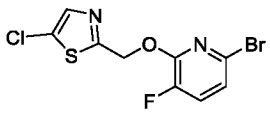
**Получение промежуточного соединения I-1223**



I-1223

**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлортиазол (I-1223):** 2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-хлортиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-84**, заменяя 5-хлор-2-(хлорметил)тиазол на 2-(бромметил)тиазол-5-карбонитрил. ЭР/МС: 305 (M+H+).

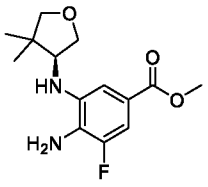
**Получение промежуточного соединения I-1224**



I-1224

**2-[(6-Бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-хлортиазол (I-1224):** 2-[(6-бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-5-хлортиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-84**, заменяя 5-хлор-2-(хлорметил)тиазол на 2-(бромметил)тиазол-5-карбонитрил и 6-бром-3-фторпиридин-2-ол на 6-бромпиридин-2-ол. ЭР/МС: 323 (M+H+).

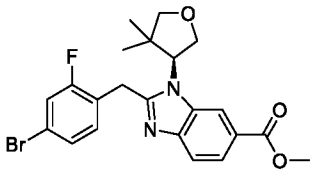
**Получение промежуточного соединения I-1226**



I-1226

**Метил-(S)-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фторбензоат.** Метил(S)-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-фторбензоат получали способом, описанным для **I-5**, заменяя (3S)-4,4'-диметилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид на (S)-оксетан-2-илметанамин. ЭР/МС: 338,5 ($M+Na^+$):

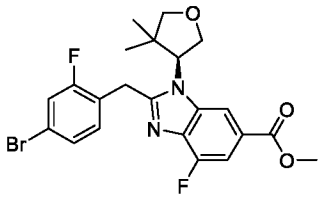
**Получение промежуточного соединения I-1229**



I-1229

**Метил (S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1229).** Метил(S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-1041**, заменяя промежуточное соединение **I-80** на **I-1042** и 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 469,8 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1230**

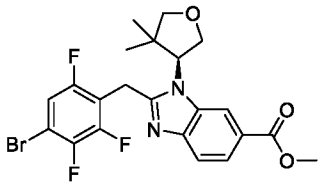


I-1230

**Метил (S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1230).** Метил (S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-2**, заменяя **I-1226** на **I-1042** и 2-(4-бром-2-

фторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 479,6 ($M+H^+$);

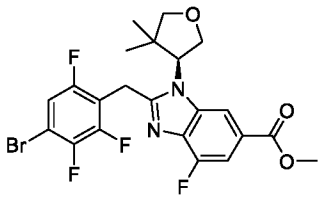
**Получение промежуточного соединения I-1231**



I-1231

**Метил-(S)-2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Метил(S)-2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-1041**, заменяя **I-80** на **I-1042** и 2-(4-бром-2,3,6-трифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 498,0 ($M+H^+$);

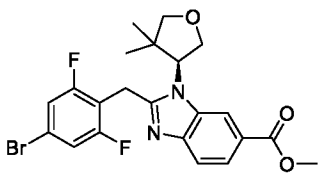
**Получение промежуточного соединения I-1232**



I-1232

**Метил (S)-2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Метил(S)-2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-2**, заменяя **I-1226** на **I-1042** и 2-(4-бром-2,3,6-трифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 515,7 ($M+H^+$);

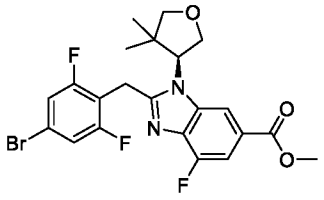
**Получение промежуточного соединения I-1233**



I-1233

**Метил-(S)-2-(4-бром-2,6-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Метил(S)-2-(4-бром-2,6-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-1041**, заменяя **I-80** на **I-1042** и 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 479,9 ($M+H^+$);

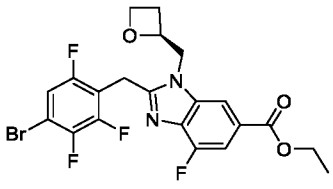
**Получение промежуточного соединения I-1234**



**I-1234**

**Метил (S)-2-(4-бром-2,6-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Метил(S)-2-(4-бром-2,6-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-2**, **I-1226** на **I-1042** и 2-(4-бром-2,6-трифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 497,6 ($M+H^+$);

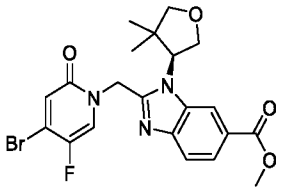
**Получение промежуточного соединения I-1235**



**I-1235**

**Этил-(S)-2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Этил(S)-2-(4-бром-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-2**, заменяя **I-5** на **I-1** и 2-(4-бром-2,3,6-трифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 501,3 ($M+H^+$);

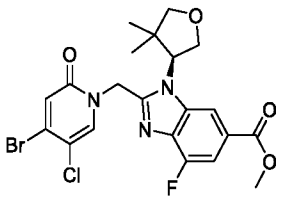
**Получение промежуточного соединения I-1237**



I-1237

**Метил-(S)-2-((4-бром-5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Метил(S)-2-((4-бром-5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-1018**, заменяя **I-80** на **I-104.** ЭР/МС: 322,5 (M+H+).

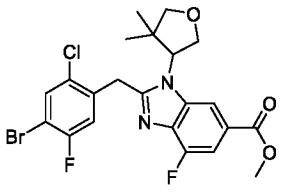
**Получение промежуточного соединения I-1238**



I-1238

**Метил-(S)-2-((4-бром-5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Метил(S)-2-((4-бром-5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-1018**, заменяя **I-1226** на **I-104** и 4-хлор-5-фтор-1H-пиридин-2-он на 4-бром-5-фтор-1H-пиридин-2-он. ЭР/МС: 514,4 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1239**

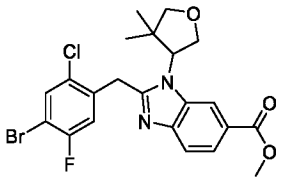


I-1239

**Метил 2-(4-бром-2-хлор-5-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Метил-2-(4-бром-2-хлор-5-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-1031**, заменяя метил-4-амино-3-[(4,4-

диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино]-5-фторбензоат **I-104** на этил-4-амино-3-фтор-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат и 2-(4-бром-2-хлор-5-фторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 513,8 (M+H+).

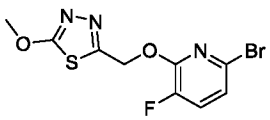
**Получение промежуточного соединения I-1240**



I-1240

**Метил 2-(4-бром-2-хлор-5-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Метил-2-(4-бром-2-хлор-5-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-1031**, заменяя метил-4-амино-3-[(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино]бензоат **I-104** на этил-4-амино-3-фтор-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат и 2-(4-бром-2-хлор-5-фторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 494,6 (M+H+).

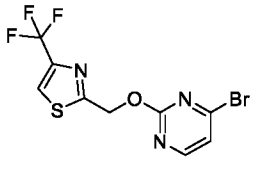
**Получение промежуточного соединения I-1244**



I-1244

**2-(((6-Бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол:** 2-(((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1034**, заменяя 2-(хлорметил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол и 6-бром-3-фторпиридин-2-ол на 6-бромпиридин-2-ол. ЭР/МС: 320,7 (M+H+).

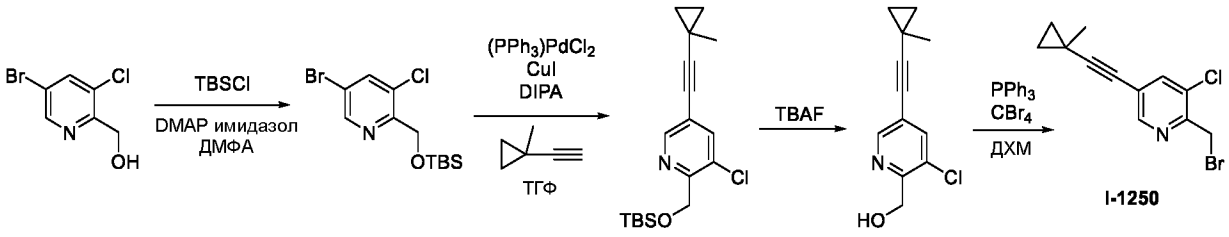
**Получение промежуточного соединения I-1245**



I-1245

**2-(((4-Бромпиримидин-2-ил)окси)метил)-4-(трифторметил)тиазол:** 2-(((4-бромпиридин-2-ил)окси)метил)-4-(трифторметил)тиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1034**, заменяя 2-(бромметил)-4-(трифторметил)тиазол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол и 6-бром-3-фторпиримидин-2-ол на 6-бромпиридин-2-ол. ЭР/МС: 340,1 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1250**



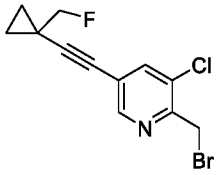

**5-Бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-хлорпиридин:** Суспензию 5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)метанола (500 мг, 2,25 ммоль), трет-бутилхлордиметилсилана (508 мг, 3,37 ммоль), имидазола (459 мг, 6,74 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (55 мг, 0,45 ммоль) в ДХМ (15 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем смесь разводили ДХМ и промывали солевым раствором. Затем смесь сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MZ: 336,7 (M+H+).

**2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-хлор-5-((1-метилциклопропил)этинил)пиридин:** Суспензию 5-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-хлорпиридина (250 мг, 0,742 ммоль), 1-этинил-1-метилциклопропана (178 мг, 2,23 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия хлорида (104 мг, 0,15 ммоль), йодида меди (28 мг, 0,15 ммоль) и диизопропиламина (2,15 мл, 14,8 ммоль) в ТГФ (2 мл) барботировали аргоном в течение 5 минут, затем нагревали при 80°C в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAC и промывали солевым раствором. Затем смесь высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MZ: 336,7 (M+H+).

**(3-хлор-5-((1-метилциклопропил)этинил)пиридин-2-ил)метанол:** Суспензию 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-хлор-5-((1-метилциклопропил)этинил)пиридина в ТГФ (2 мл) и фторида тетрабутиламмония (1,11 мл, 1,11 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли EtOAC и промывали солевым раствором. Затем смесь сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MZ: 222,6 (M+H+).

**2-(Бромметил)-3-хлор-5-((1-метилциклопропил)этинил)пиридин (I-1250):** Суспензию (3-хлор-5-((1-метилциклопропил)этинил)пиридин-2-ил) метанола (165 мг, 0,742 ммоль), тетрабромида углерода (295 мг, 0,90 ммоль) и трифенилфосфина оксида (234 мг, 0,90 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли ДХМ и промывали солевым раствором. Затем смесь сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MZ: 285,9 (M+H+).

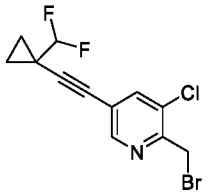
**Получение промежуточного соединения I-1251**




**I-1251**

**2-(Бромметил)-3-хлор-5-((1-(фторметил)циклопропил)этинил)пиридин:** 2-(бромметил)-3-хлор-5-((1-(фторметил)циклопропил)этинил)пиридин получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1250**, заменяя 1-этинил-1-(фторметил) циклопропан на 1-этинил-1-метилциклопропан. ES/MZ: 302,6 (M+H+).

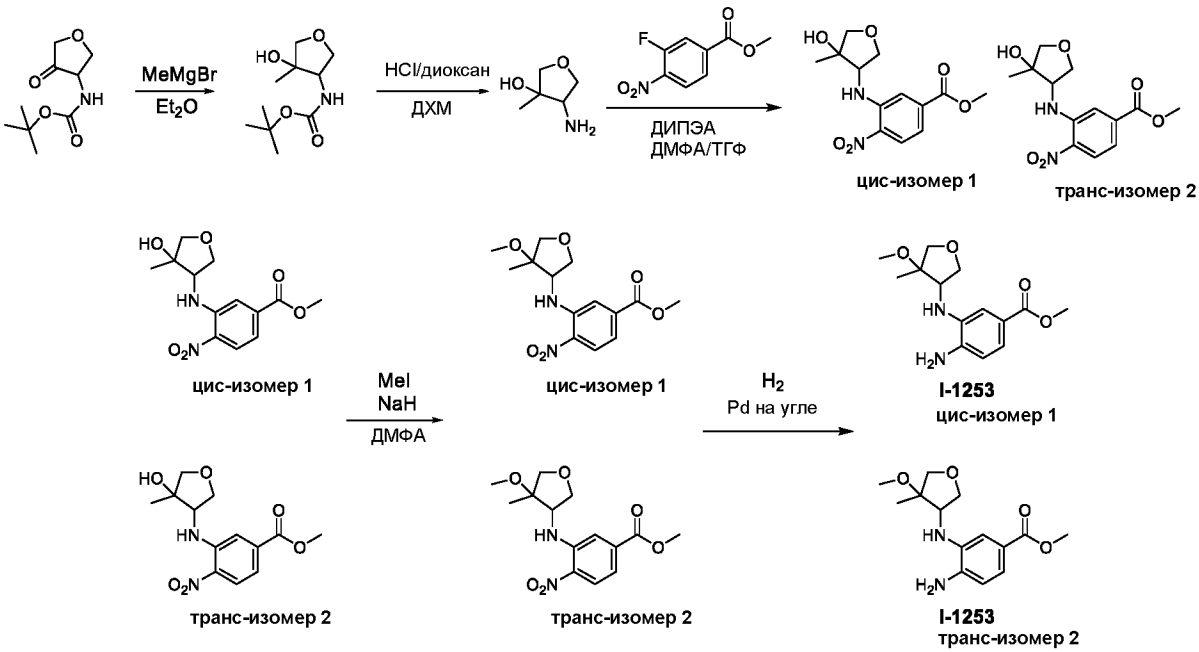
**Получение промежуточного соединения I-1252**




**I-1252**

**2-(Бромметил)-3-хлор-5-((1-(дифторметил)циклопропил)этинил)пиридин:** 2-(бромметил)-3-хлор-5-((1-(дифторметил)циклопропил)этинил)пиридин получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1250** заменяя 1-этинил-1-(дифторметил)циклопропан на 1-этинил-1метилциклопропан. ES/MZ: 320,6 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1253 цис-изомер 1 и I-1253 транс-изомер 2:**




**Трет-бутил(4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)карбамат:** Суспензию трет-бутил(4-оксотетрагидрофуран-3-ил)карбамата (500 мг, 2,5 ммоль) в диэтиловом эфире (212,5 мл) охлаждали до 0°C, затем медленно добавляли метилмагния бромид (2,48 мл, 3,0 M в диэтиловом эфире, 7,45 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до 25°C и затем перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь разводили диэтиловым эфиром и промывали солевым раствором. Затем смесь сушили над сульфатом натрия, концентрировали и использовали без дополнительной очистки. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,02 (с, 1H), 4,68 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,32–4,24 (м, 1H), 4,21–4,13 (м, 1H), 4,06–3,91 (м, 1H), 3,85–3,72 (м, 2H), 3,62–3,46 (м, 1H), 1,47 (д, *J* = 3,5 Гц, 12H), 1,38 (с, 2H).

**4-Амино-3-метилтетрагидрофуран-3-ол.** Суспензию трет-бутил(4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)карбамата (491 мг, 2,26 ммоль) и хлористоводородной кислоты (1,25 мл, 4,0 M в диоксане, 5,00 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) перемешивали в течение ночи. Смесь разводили в EtOAc и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и использовали без дополнительной очистки. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,95 (ддт, J = 7,8, 3,8, 2,0 Гц, 1H), 3,77 (тк, J = 7,2, 5,3, 3,7 Гц, 2H), 3,72–3,60 (м, 2H), 3,55 (дд, J = 9,4, 2,0 Гц, 2H), 3,52–3,41 (м, 2H), 3,38 (т, J = 1,8 Гц, 0H), 3,33–3,23 (м, 2H), 3,09 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,20 (т, J = 1,8 Гц, 5H), 1,17 (д, J = 2,0 Гц, 4H), 1,02–0,92 (м, 6H).

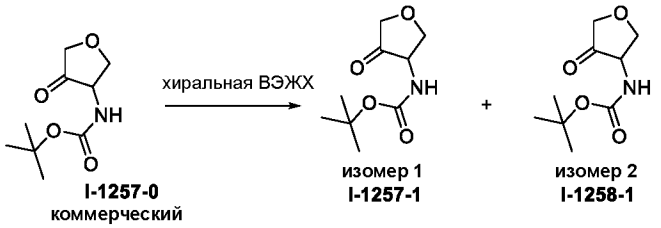
**Метил 3-((4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат.** Суспензию 4-амино-3-метилтетрагидрофуран-3-ола (424 мг, 2,76 ммоль), метил-3-фтор-4-нитробензоата (500 мг, 2,51 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (2,19 мл, 1,26 ммоль) в

ТГФ (4 мл) и ДМФА (2 мл) перемешивали при 82°C в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли в EtOAc и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ES/MZ: 297,1 (M+H+). Изомер 1: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,95 (ддт, J = 7,8, 3,8, 2,0 Гц, 1H), 3,77 (тк, J = 7,2, 5,3, 3,7 Гц, 2H), 3,72–3,60 (м, 2H), 3,55 (дд, J = 9,4, 2,0 Гц, 2H), 3,52–3,41 (м, 2H), 3,38 (т, J = 1,8 Гц, 0H), 3,33–3,23 (м, 2H), 3,09 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,20 (т, J = 1,8 Гц, 5H), 1,17 (д, J = 2,0 Гц, 4H), 1,02–0,92 (м, 6H). Изомер 2: $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 4,53 (дд, J = 9,6, 6,3 Гц, 1H), 4,24 (к, J = 7,0, 6,4 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,91 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 3,80 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 3,73 (дд, J = 9,6, 4,6 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H).

**Метил 3-((4-метокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат.** Суспензию метил-3-((4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоата (144 мг, 0,49 моль), гидрида натрия (20,5 мг, 0,54 ммоль) и йодметана (33 мкл, 0,54 ммоль) в ДМФА (1,00 мл) перемешивали при 0 °C в течение 15 мин, затем нагревали до 25 °C и перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь разводили в EtOAc и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением требуемого продукта EZ/MS: 311,3 (M+H+).

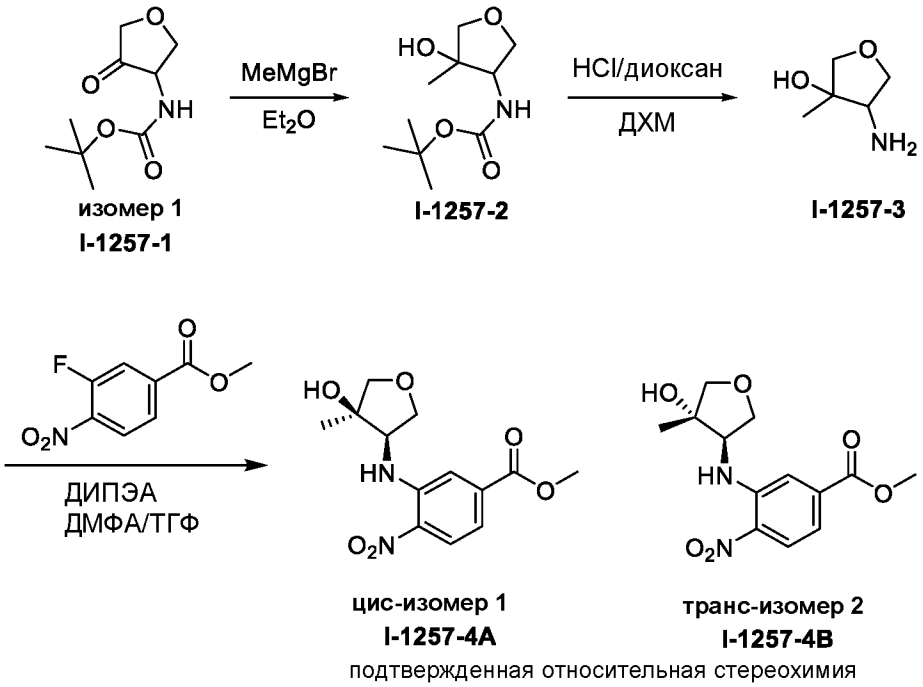
**Метил 4-амино-3-((4-метокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат.** Суспензию метил-3-((4-метокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоата (133 мг, 0,43 ммоль) и палладия на угле (10% загрузка, 45,5 мг, 0,43 ммоль) в этаноле (5,0 мл) помещали в атмосферу водорода при 25°C в течение 5 ч. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Затем смесь сушили над сульфатом натрия, концентрировали и использовали без дополнительной очистки. EZ/MS: 281,1 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1257, цис-изомер 1:**




**Трет-бутил(4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)карбамат) (изомер 1 I-1257, изомер 2 I-1258-1)** получали посредством препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка Chiralpak IH, элюент гексаны/iPrOH) на рацемическом **I-1257-0** с получением

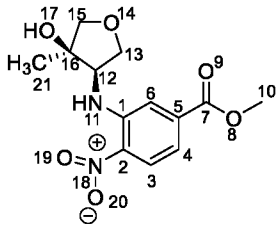
двух разных стереоизомеров (**I-1257-1** в виде изомера более раннего элюирования, **I-1258-1** в виде изомера более позднего элюирования).



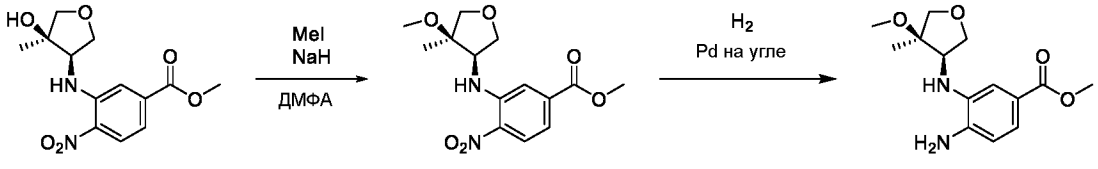

**Трет-бутил(4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)карбамат (I-1257-2):** Смесь трет-бутил(4-оксотетрагидрофуран-3-ил)карбамата (500 мг, 2,5 ммоль) (**пик 1 I-1257-1**) в диэтиловом эфире (212,5 мл) охлаждали до 0 °C, затем медленно добавляли метилмагний бромид (2,48 мл, 3,0 М в диэтиловом эфире, 7,45 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до 25°C и затем оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Затем смесь разводили диэтиловым эфиром и промывали солевым раствором. Затем смесь сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,02 (с, 1H), 4,68 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,32–4,24 (м, 1H), 4,21–4,13 (м, 1H), 4,06–3,91 (м, 1H), 3,85–3,72 (м, 2H), 3,62–3,46 (м, 1H), 1,47 (д, *J* = 3,5 Гц, 12H), 1,38 (с, 2H).

**4-.мино-3-метилтетрагидрофуран-3-ол (I-1257-3):** Суспензию трет-бутил(4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)карбамата (491 мг, 2,26 ммоль) **(I-1257-2)** и соляной кислоты (1,25 мл, 4,0 М в диоксане, 5,00 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) перемешивали в течение ночи. Смесь разводили в EtOAc и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,95 (ддт, J = 7,8, 3,8, 2,0 Гц, 1H), 3,77 (тк, J = 7,2, 5,3, 3,7 Гц, 2H), 3,72–3,60 (м, 2H), 3,55 (дд, J = 9,4, 2,0 Гц, 2H), 3,52–3,41 (м, 2H), 3,38 (т, J = 1,8 Гц, 0H), 3,33–3,23 (м, 2H), 3,09 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,20 (т, J = 1,8 Гц, 5H), 1,17 (д, J = 2,0 Гц, 4H), 1,02–0,92 (м, 6H).

**Метил-3-((4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат (цис-изомер пик 1, I-1257-4A, установлена относительная стереохимия):** Суспензию 4-амино-3-метилтетрагидрофуран-3-ола (424 мг, 2,76 ммоль) (**I-1257–3**), метил-3-фтор-4-нитробензоата (500 мг, 2,51 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,19 мл, 1,26 ммоль) в ТГФ (4 мл) и ДМФА (2 мл) перемешивали при 82°C в течение 16 ч. Затем смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением обоих цис (**I-1257–4A, изомер 1**, более раннее элюирование двух диастереомеров) и транс (**I-1257–4B, изомер 2**, более позднее элюирование двух диастереомеров) изомеров. ES/MZ: 297,1 (M+H+). **Изомер 1, I-1257-4A:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,95 (ддт, J = 7,8, 3,8, 2,0 Гц, 1H), 3,77 (тк, J = 7,2, 5,3, 3,7 Гц, 2H), 3,72–3,60 (м, 2H), 3,55 (дд, J = 9,4, 2,0 Гц, 2H), 3,52–3,41 (м, 2H), 3,38 (т, J = 1,8 Гц, 0H), 3,33–3,23 (м, 2H), 3,09 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,20 (т, J = 1,8 Гц, 5H), 1,17 (д, J = 2,0 Гц, 4H), 1,02–0,92 (м, 6H). Двумерный ЯМР NOESY идентифицировал корреляцию O17-OH с N11-NH NOE и корреляцию C12-CH с C21-$CH_3$ NOE для подтверждения относительной стереохимии **I-1257-4A** как цис-диастереомера. **Изомер 2, I-1257-4B:** $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 4,53 (дд, J = 9,6, 6,3 Гц, 1H), 4,24 (к, J = 7,0, 6,4 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,91 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 3,80 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 3,73 (дд, J = 9,6, 4,6 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H).



**цис-изомер пик 1**
**цис-I-1257-4A**




**цис-изомер 1**
**I-1257-4A**

**I-1257-5**

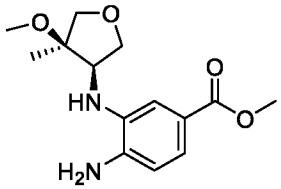
**цис-изомер**
**I-1257**

**Метил-3-((цис-4-метокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат (цис-изомер, пик 1, I-1257-5, установлена относительная стереохимия).** Смесь метил-3-((4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоата (144 мг, 0,49 ммоль) (**цис-изомер пик 1, I-1257-4A**), гидрида натрия (20,5 мг, 0,54 ммоль) и йодметана (33 мкл, 0,54 ммоль) в ДМФА (1,00 мл) перемешивали при 0 °C в течение 15 мин, затем нагревали до 25 °C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь разводили в EtOAc и промывали солевым

раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 311,3 (M+H+).

**Метил-4-амино-3-((4-метокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (цис-изомер, пик 1, I-1257, установлена относительная стереохимия).** Смесь метил 3-((4-метокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоата (133 мг, 0,43 ммоль) (цис-изомер пик 1, **I-1257-5**) и 10% палладия на угле (45,5 мг, 0,043 ммоль) в этаноле (5,0 мл) помещали в атмосферу водорода при 25 °C на 5 ч. Смесь разводили в EtOAc и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 281,1 (M+H+)

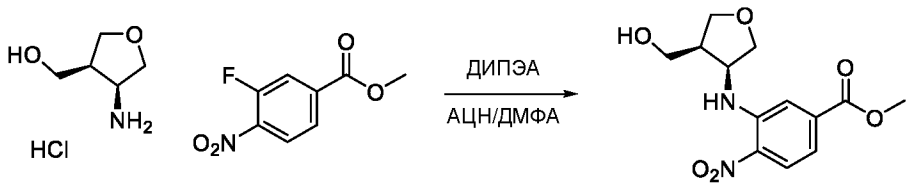
**Получение промежуточного соединения I-1258, цис-изомер 2:**



**цис-изомер I-1258**

**Метил-4-амино-3-((4-метокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (цис-изомер, 2, I-1258, установлена относительная стереохимия)**: метил-4-амино-3-((4-метокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (**цис-изомер 2, I-1258**, установлена относительная стереохимия) получали способом, описанным для **цис-изомера, пик 1, I-1257**, используя промежуточное соединение, **изомер 2, I-1258-1** вместо **изомера 1, I-1257-1.**

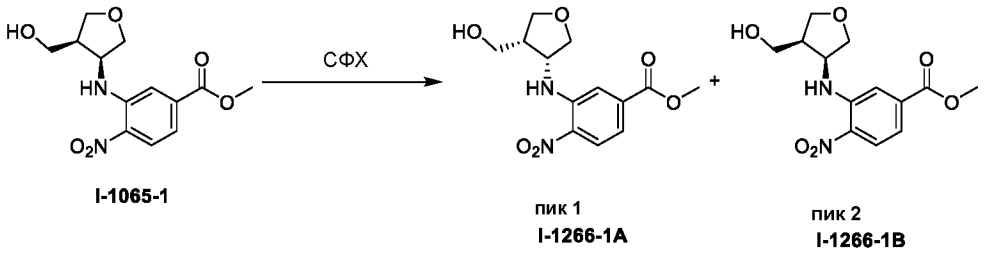
**Получение промежуточного соединения I-1266**




**I-1065-1**

**Метил-рац-цис-4-амино-3-(((1-(фторметил)циклопропил)метил)амино)бензоат (I-1065-1).** К смеси метил-3-фтор-4-нитробензоата (120 мг, 0,603 ммоль), рацемического цис-4-аминотетрагидрофуран-3-ил]метанола (77,7 мг, 0,66 ммоль) в ТГФ (4 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,525 мл, 3,01 ммоль). Смесь нагревали при

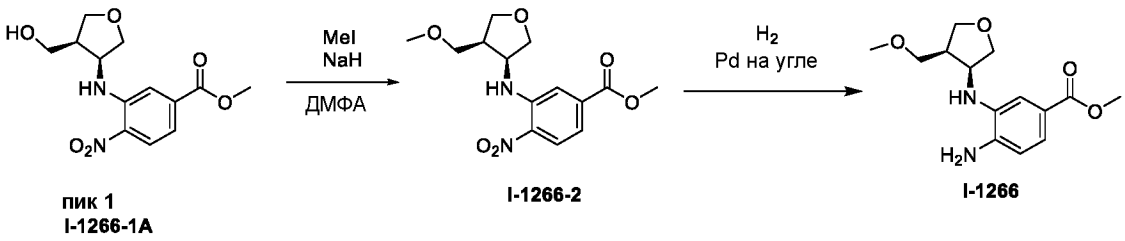
80°C в течение 18 ч. Неочищенную смесь разводили EtOAc промывали 5% LiCl и солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 297,2 ($M+H^+$).




**Метил-3-((цис-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат (пик 1-I-1266–1A, пик 2-I-1266–1B, установлена относительная стереохимия):** Метил-3-((цис-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат (пик 1-I-1266-1A, пик 2-I-1266-1B, установлена относительная стереохимия) получали с использованием препаративной хиральной СФХ (колонка Daicel Chiralpak AD-H с элюентом EtOH / $CO_2$) на **I-1065-1**, которая давала 2 различных стереоизомера.

**Метил 3-(((3R, 4R)-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат (пик 1, I-1266-1A)**: более раннее элюирование двух стереоизомеров.

**Метил 3-(((3S, 4S)-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат (пик 2, I-1266-1B)**: более позднее элюирование двух стереоизомеров.

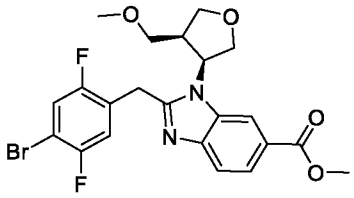



**Метил 3-(((3S,4S)-4-(метоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоат (I-1266-2).** К смеси метил 3-(((3S, 4S)-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоата (**I-1266-1A**) (75 мг, 0,253 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли NaH (24,2 мг, 0,633 ммоль, дисперсия 60%) при 0 °C. К этой смеси добавляли метилйодид (35,9 мг, 0,253 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Затем смесь разделяли между насыщенным водным хлоридом аммония и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc пять раз, а затем промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 311,2 ($M+H^+$)

**Метил-4-амино-3-(((3S,4S)-4-(метоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-1266, установленная относительная стереометрия).** Смесь метил 3-(((3S, 4S)-4-(метоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-4-нитробензоата (**I-1266-2**) (80 мг, 0,258 ммоль) в EtOAc (5 мл) дегазировали циклами аргона, затем 3 раза вакуумировали. Добавляли палладий на угле (10,0%, 27,4 мг, 0,258 ммоль). Смесь дегазировали циклами аргона, затем вакуума, и перемешивали при комнатной температуре с помощью баллона водорода в течение 24 часов. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 280,1 ($M+H^+$).

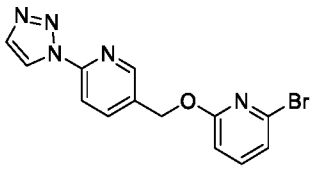
**Получение промежуточного соединения I-1267**




**I-1267**

**Метил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-((3S,4S)-4-(метоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат.** Метил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-((3S, 4S)-4-(метоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для **I-82,** заменяя метил-4-амино-3-(((3S,4S)-4-(метоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат на **I-80**.

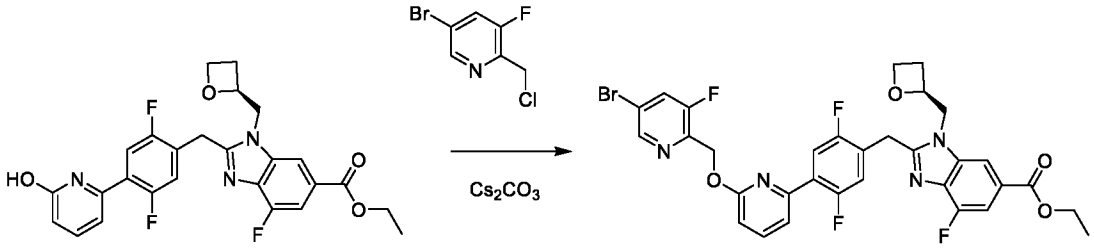
**Получение промежуточного соединения I-1268**




**I-1268**

**2-Бром-6-[[6-(триазол-1-ил)-3-пиридил]метокси]пиридин (I-1268).** 2-Бром-6-[[6-(триазол-1-ил)-3-пиридил]метокси]пиридин получали способом, описанным для **I-84**, заменяя 5-(бромметил)-2-(триазол-1-ил)пиридин на 2-(бромметил)тиазол-5-карбонитрил. ЭР/МС: 332, 334 (M+H+).

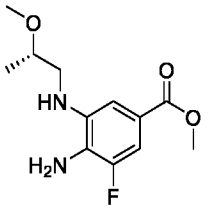
**Получение промежуточного соединения I-1269**




I-15 I-1268

**Этил 2-[[4-[6-[(5-бром-3-фтор-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1269).** Суспензию этил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (300 мг, 0,603 ммоль), 5-бром-2-(хлорметил)-3-фторпиридина (162 мг, 0,724 ммоль) и карбоната цезия (491 мг, 1,51 ммоль) в $CH_3CN$ нагревали при 70°C в течение 1 ч. Далее смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 686,0 ($M+H^+$).

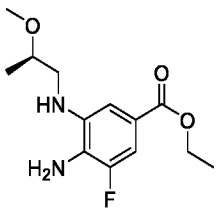
**Получение промежуточного соединения I-1270**




I-1270

**Метил 4-амино-3-фтор-5-[[(2S)-2-метоксипропил]амино]бензоат (I-1270).** Метил-4-амино-3-фтор-5-[[(2S)-2-метоксипропил]амино]бензоат получали способом, описанным для **I-5**, заменяя (S)-2-метоксипропан-1-амин на (S)-оксетан-2-илметанамин и метил-3,5-дифтор-4-нитробензоат на этил-3,5-дифтор-4-нитробензоат. ЭР/МС: 257,1 ($M+H^+$).

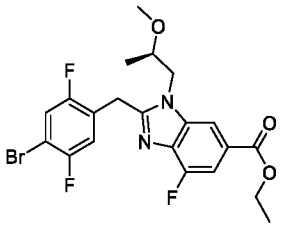
**Получение промежуточного соединения I-1271**




I-1271

**Этил-4-амино-3-фтор-5-[[(2R)-2-метоксипропил]амино]бензоат (I-1271):** этил-4-амино-3-фтор-5-[[(2R)-2-метоксипропил]амино]бензоат получали способом, описанным для **I-5**, заменяя (R)-2-метоксипропан-1-амин на (S)-оксетан-2-илметанамин. ЭР/МС: 271,2 ($M+H^+$).

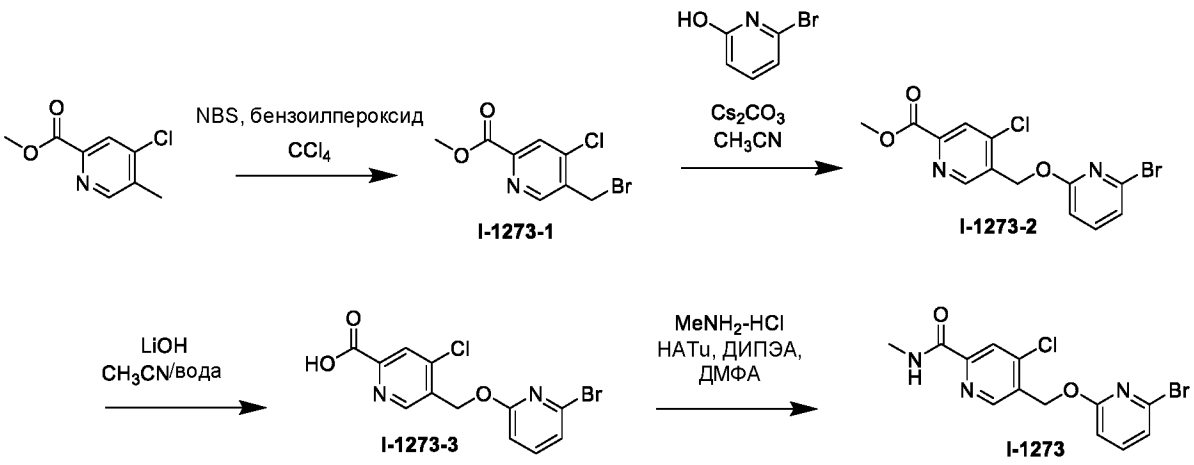
**Получение промежуточного соединения I-1272**



I-1272

**Этил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-7-фтор-3-[(2R)-2-метоксипропил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1272).** Этил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-7-фтор-3-[(2R)-2-метоксипропил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для **I-2**, заменяя этил-4-амино-3-фтор-5-[[(2R)-2-метоксипропил]амино] **(I-1271)** на **I-1** и 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 485, 487 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1273**




I-1273-1 I-1273-2 I-1273-3 I-1273

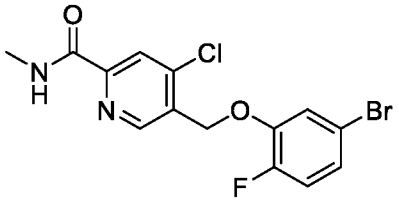
**Метил 5-(бромметил)-4-хлор-пиридин-2-карбоксилат (I-1273-1).** Метил-4-хлор-5-метилпиридин-2-карбоксилат (1,00 г, 5,39 ммоль) растворяли в тетрахлориде углерода (10,0 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (1255 мг, 7,05 ммоль), а затем бензоилпероксид (140 мг, 0,580 ммоль). Далее смесь нагревали до 90°C в течение 45 мин. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 264, 266 (M+H+).

**Метил 5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-4-хлор-пиридин-2-карбоксилат (I-1273-2).** 6-Бромпиридин-2-ол (600 мг, 3,4 ммоль), метил-5-(бромметил)-4-хлорпиридин-2-карбоксилат (1003 мг, 3,8 ммоль) и карбонат цезия (1685 мг, 5,2 ммоль) разбавляли в ацетонитриле (12 мл) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1 ч. Далее смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 357, 359 (M+H+).

**5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-4-хлор-пиридин-2-карбоновая кислота (I-1273-3).** Метил-5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-4-хлорпиридин-2-карбоксилат (1,17 г, 3,27 ммоль) растворяли в $CH_3CN$ (15,0 мл) и воде (5,00 мл). Затем к смеси добавляли моногидрат гидроксида лития (408 мг, 9,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разводили EtOAc, подкисляли до pH~6 с помощью 1 н HCl. Образовывался осадок и его собирали и промывали $H_2O$ и $Et_2O$. Оставшийся материал экстрагировали в EtOAc (сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме). Объединенные твердые вещества использовали без очистки в последующих реакциях. ЭР/МС: 343, 345 (M+H+).

**5-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-4-хлор-N-метилпиридин-2-карбоксамид (I-1273).** К раствору 5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-4-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (600 мг, 1,75 ммоль), метанаминагидрохлорида (236 мг, 3,49 ммоль) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (976 мг, 2,57 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли N,N-Диизопропилэтиламин (1,22 мл, 6,99 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Далее смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 356, 358 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1274**

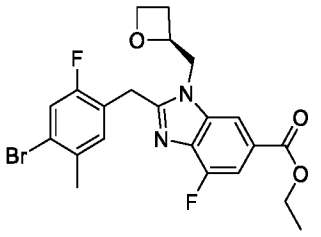



**I-1274**

**Метил 5-[(5-бром-2-фтор-фенокси)метил]-4-хлор-пиридин-2-карбоксилат (I-1274).** Метил-5-[(5-бром-2-фторфенокси)метил]-4-хлорпиридин-2-карбоксилат получали

способом, подобным описанному для промежуточного соединения **I-1273**, заменяя 5-бром-2-фторфенол на 6-бромпиридин-2-ол на стадии 2. ЭР/МС: 374, 376 (M+H+).

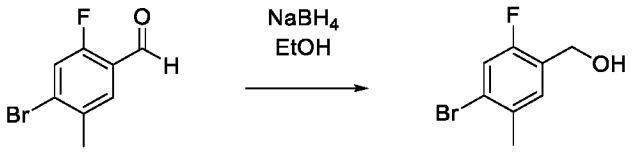
**Получение промежуточного соединения I-1275**



**I-1275**

**Этил-2-[(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1275):** Этил-2-[(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, аналогичным описанному для промежуточного соединения **I-2**, заменяя **I-5** на **I-1** и 2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)уксусную кислоту **I-1277** на 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 479, 481 (M+H+).

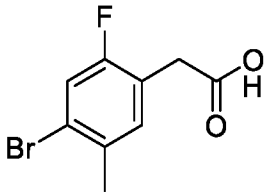
**Получение промежуточного соединения I-1276**




**I-1276**

**(4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)метанол (I-1276).** К раствору 4-бром-2-фтор-5-метил-бензальдегида (5,0 г, 23,0 ммоль) в EtOH (115 мл) при 0 $^0$C одной порцией добавляли боргидрид натрия (436 мг, 11,5 ммоль). Смесь помещали в инертную атмосферу аргона, оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем гасили насыщенным натриевым $NaHCO_3$ (2 x 30 мл), экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл) и сушили над сульфатом магния. Затем смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 2,36 (с, 3H). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ –122,82.

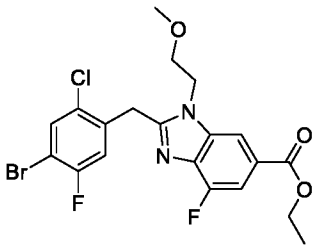
**Получение промежуточного соединения I-1277**



**I-1277**

**2-(4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)уксусная кислота (I-1277):** 2-(4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)уксусную кислоту получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1023**, заменяя (4-бром-2-фтор-5-метилфенил)метанол **I-1276** на (4-бром-2-хлор-5-метилфенил)метанол на стадии 3. $^{1}$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,34 (с, 3H). $^{19}$F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ –119,92.

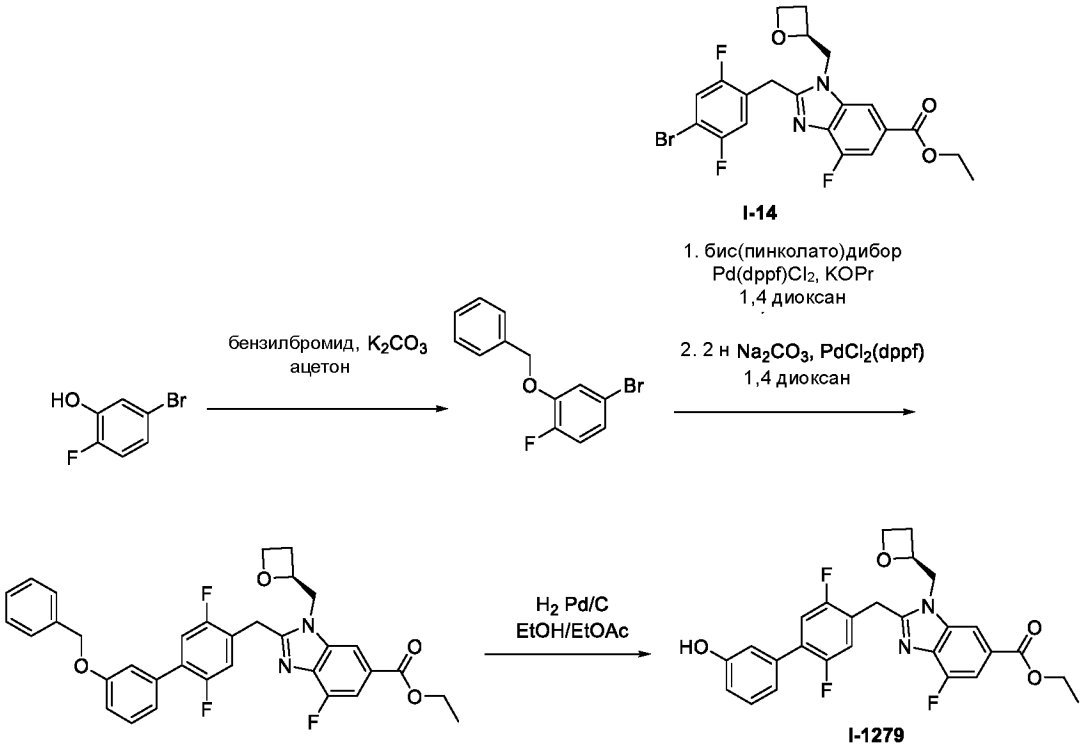
**Получение промежуточного соединения I-1278**



**I-1278**

**Этил 2-[(4-бром-2-хлор-5-фтор-фенил)метил]-7-фтор-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-1278).** Этил-2-[(4-бром-2-хлор-5-фторфенил)метил]-7-фтор-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для **I-26**, заменяя этил-4-амино-3-фтор-5-((2-метоксиэтил)амино)бензоат **I-1032** на этил-4-амино-3-фтор-5-[[(2S)-оксетан-2-ил]метиламино]бензоат и 2-(4-бром-2-хлор-5-фторфенил)уксусную кислоту на 2-(4-бром-2-хлор-5-метил-фенил)уксусную кислоту. ЭР/МС: 488, 489 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1279**



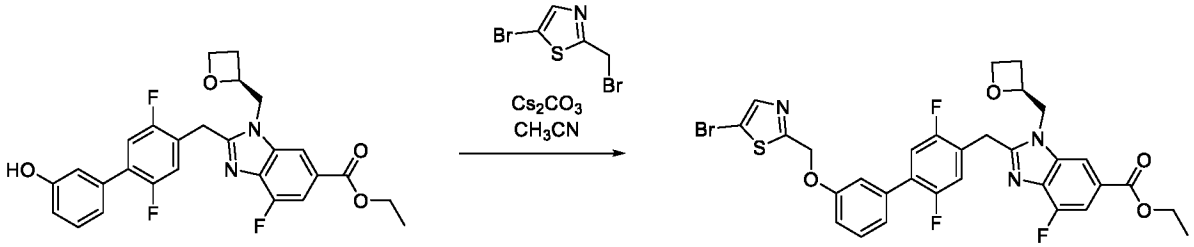

**2-Бензилокси-4-бром-1-фтор-бензол.** Суспензию 5-бром-2-фторфенола (5,00 г, 0,0262 моль), бензилбромида, степень чистоты, 98% (3,74 мл, 0,0314 моль) и карбоната калия (7,96 г, 0,0576 моль) в ацетоне (30 мл) нагревали при 70°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический экстракт высушивали над $MgSO_4$, концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта.

**Этил 2-[[4-(3-бензилокси-4-фторфенил)-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат.** Суспензию этил 2-[(4-бром-2,5-дифтор-фенил)метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (500 мг, 1,03 ммоль) **(I-14)**, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия(II);PdCl2(dppf) (76,7 мг, 0,103 ммоль), пропионата калия (348 мг, 3,10 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (394 мг, 1,55 ммоль) дегазировали, затем нагревали при 110°C в течение 2 ч. Затем добавляли карбонат натрия (2000 ммоль/л, 1,03 мл, 2,07 ммоль), 2-бензилокси-4-бром-1-фтор-бензол (320 мг, 1,14 ммоль), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II);$PdCl_2$(dppf) добавляли (38,4 мг, 0,0517 ммоль). Затем смесь дегазировали. Смесь затем нагревали при 100°C в течение 1 ч. После завершения смесь разводили EtOAc и водой. Органический экстракт сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали

флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 606,1 (M+H+).

**Этил 2-[[2,5-дифтор-4-(4-фтор-3-гидроксифенил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1279).** Суспензию этил 2-[[4-(3-бензилокси-4-фтор-фенил)-2,5-дифтор-фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (626 мг, 1,04 ммоль) и палладия на угле 10% масс (5,00%, 2204 мг, 1,04 ммоль) дегазировали трехкратным циклированием смеси между аргоном и вакуумом. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре с помощью баллона водорода в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 515,6 (M+H+)

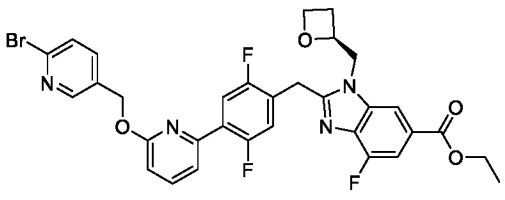
**Получение промежуточного соединения I-1280**




I-1280

**Этил-2-[[4-[3-[(5-бромтиазол-2-ил)метокси]-4-фторфенил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1280):** Суспензию 5-бром-2-(бромметил)тиазола (40,0 мг, 0,156 ммоль), этил-2-[[2,5-дифтор-4-(4-фтор-3-гидроксифенил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (80,0 мг, 0,156 ммоль) и карбоната цезия (152 мг, 0,467 ммоль) в $CH_3CN$ нагревали при 60°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 692,3 (M+H+)

**Получение промежуточного соединения I-1281**

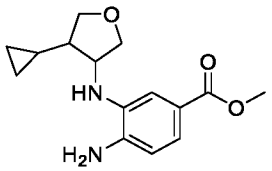



I-1281

**Этил 2-[[4-[6-[(6-бром-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-**

**карбоксилат (I-1281).** Этил 2-[[4-[6-[(6-бром-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифтор-фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1269**, заменяя 2-бром-5-(бромметил)пиридин на 5-бром-2-(хлорметил)-3-фтор-пиридин. ЭР/МС: 667, 669 ($M+H^+$).

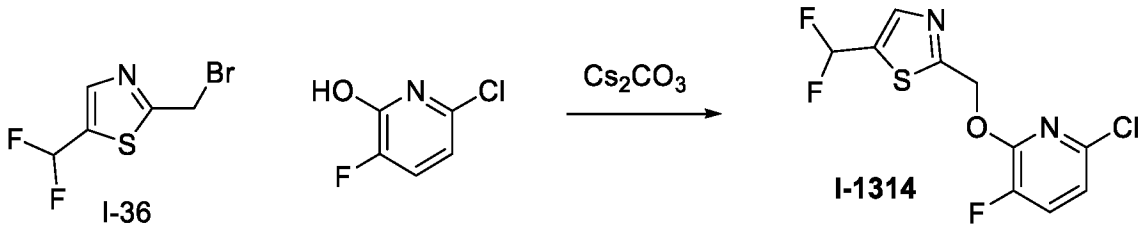
**Получение промежуточного соединения I-1285**




I-1285

**Метил-4-амино-3-((4-циклопропилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-1285).** Метил-4-амино-3-((4-циклопропилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-69**, заменяя 4-циклопропилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид на 2-метоксиэтиламин. ЭР/МС: 277,2 (M+H+).

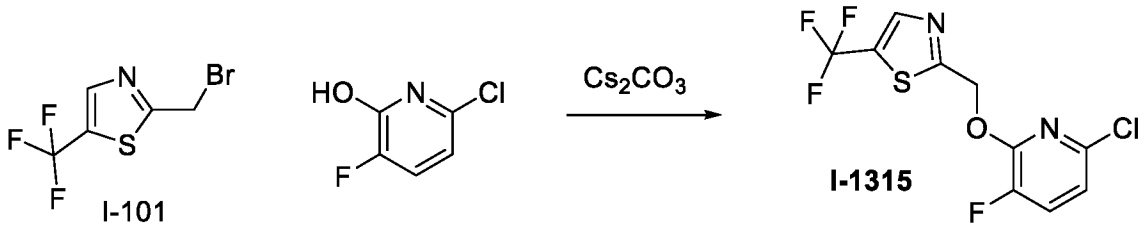
**Получение промежуточного соединения I-1314**




I-36 I-1314

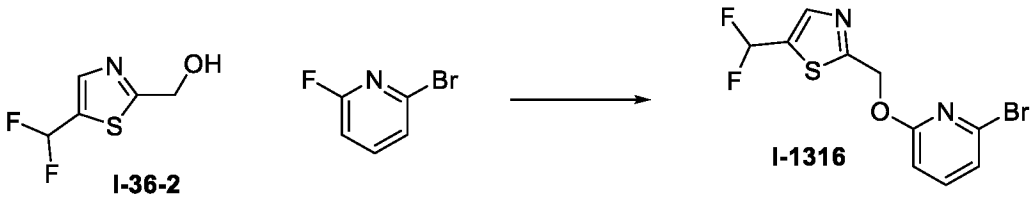
**2-(((6-Хлор-3-фторпиримидин-2-ил)окси)метил)-5-(дифторметил)тиазол (I-1314):** Во флакон, содержащий 6-хлор-3-фторпиридин-2-ол (20 мг, 1,0 эквивалента) в атмосфере аргона добавляли $Cs_2CO_3$ (66 мг, 1,5 эквивалента). Затем добавляли MeCN (1,3 мл) с последующим добавлением 2-(бромметил)-5-(дифторметил)тиазола (**I-36**). Смесь герметизировали в атмосфере аргона и перемешивали в металлическом термостате при 90°C в течение 90 мин или до завершения реакции, как определено методом ЖХМС. Смесь затем разводили EtOAc, фильтровали и концентрировали в вакууме. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле (EtOAc в гексане) давала указанное в заголовке соединение. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,94 (т, J = 2,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,0, 8,2 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,2, 2,6 Гц, 1H), 6,90 (т, J = 55,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H). ЭР/МС m/z: 294,9 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1315**



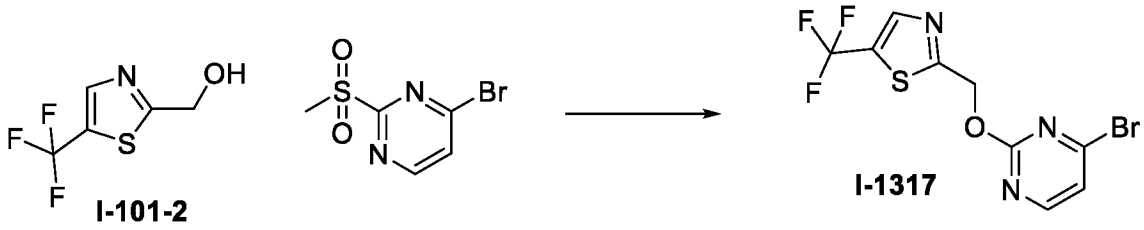

**2-(((6-Хлор-3-фторпиримидин-2-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)тиазол (I-1315):** К 6-хлор-3-фторпиридин-2-олу (20 мг, 1,0 эквивалент) в атмосфере аргона добавляли $C_2CO_3$ (66 мг, 1,5 эквивалента) с последующим добавлением MeCN (1,3 мл), а затем 2-(бромметил)-5-(трифторметил)тиазол (**I-101**). Смесь герметизировали в атмосфере аргона и перемешивали в металлическом термостате при 90°C в течение 30 мин или до завершения реакции, как определено методом ЖХМС. Смесь затем разводили EtOAc, фильтровали и концентрировали в вакууме. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле (EtOAc в гексане) давала указанное в заголовке соединение. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 9,0, 8,2 Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 8,2, 2,6 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H). ЭР/МС m/z: 313,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1316**



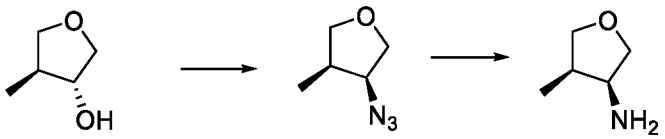

**2-(((4-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-5-(дифторметил)тиазол (I-1317):** К (5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метанолу (**I-36–2** из примера получения **I-36**, 4,0 г, 1,0 эквивалент) в ацетонитриле (150 мл) добавляли 2-бром-6-фторпиридин (4,69 г, 1,1 эквивалента) и карбонат цезия (11,8 г, 1,5 эквивалента). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 ч или до тех пора пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Смесь затем фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,94 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8 Гц, 1H), 6,90 (т, J = 56 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H). ЭР/МС m/z: 322,8 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1317**




**2-(((4-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-5-(дифторметил)тиазол (I-1317):** К (5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метанолу (I-101–2 из примера получения промежуточного соединения 101, 212 мг, 1,1 эквивалента) в ТГФ (4 мл) при 0°С добавляли трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 1,05 мл, 1,0 эквивалента). Смесь перемешивали при 0°С в течение 5 мин, затем ее по каплям добавляли к смеси 4-бром-2-(метилсульфонил)пиримидина (250 мг, 1,0 эквивалент) в ТГФ (4 мл), предварительно охлажденной до -80°С. Полученную смесь перемешивали при -80°С в течение 90 мин. После завершения смесь гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония. Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем разделяли между этилацетатом и насыщенным водным хлоридом аммония. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле получали указанное в заголовке соединение. 1Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,34 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,28 – 7,26 (м, 1Н), 5,74 (с, 2Н). ЭР/МС m/z: 339,9 ($M+H^+$).

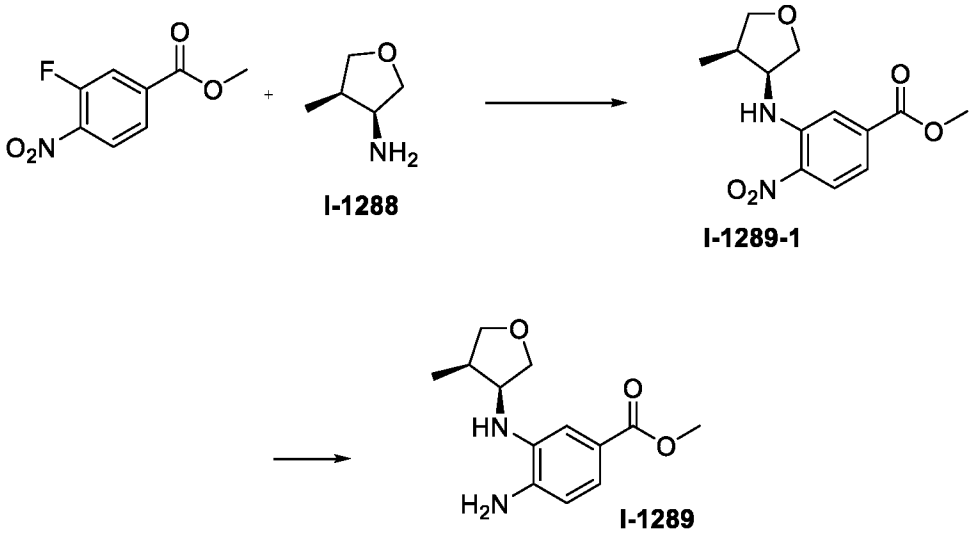
**Получение промежуточного соединения I-1288**




**Рацемический (3S,4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-амин (I-1288).** Диизопропилазодикарбоксилат (0,74 мл, 1,2 эквивалента) добавляли к смеси рацемического (3R,4S)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (320 мг, 1,0 эквивалент), трифенилфосфина (985 мг, 1,2 эквивалента), диизопропилэтиламина (0,56 мл, 1,02 эквивалента) в ТГФ (15 мл), предварительно охлажденной до 0°С. Смесь затем перемешивали при 0°С в течение 15 мин. После завершения добавляли дифенилфосфорилазид (0,81 мл, 1,2 эквивалента). Смесь оставляли нагреваться до 20°С с перемешиванием в течение 3 ч, затем охлаждали снова до 0°С. К смеси добавляли дополнительный трифенилфосфин (1,06 г, 1,3 эквивалента) в виде раствора в ТГФ (6 мл)

и смесь оставляли перемешиваться при 20 °C в течение 2,5 ч. По истечении времени добавляли воду (1,5 мл) и смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. (ОПЕРАТИВНОЕ ПРИМЕЧАНИЕ: наблюдалось значительное выделение газа). Смесь охлаждали и разделяли между этилацетатом и смесью 1 н. водного NaOH, насыщенного водного $NaHCO_3$ и солевого раствора; водную фазу еще дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z: 101,9 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1289**

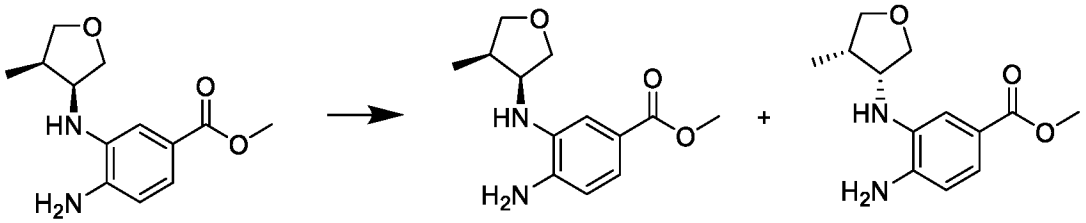



**Рацемический метил 3-[[(3R,4S)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоат (I-1289-1).** К неочищенному рацемическому (3R,4S)-4-метилтетрагидрофуран-3-амину (**I-1288**, 317 мг, 1,0 эквивалент) добавляли метил-3-фтор-4-нитробензоат (687 мг, 1,1 эквивалента), ТГФ (8,8 мл), ДМФА (4,4 мл) и диизопропилэтиламин (2,73 мл, 5,0 эквивалентов). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч или до тех пора пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Смесь затем разводили этилацетатом и промывали насыщенным водным $NH_4Cl$, затем солевым раствором. Затем смесь сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

**Рацемический метил 4-амино-3-[[(3R,4S)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1289).** Смесь неочищенного рацемического метил-3-[[(3R,4S)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]-4-нитробензоата (**I-1289-1**, 878 мг, 1,0 эквивалент), 10% палладия на угле (333 мг, 0,10 эквивалент) и этанола (60 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 6 ч или до тех пор, пока не определяли завершение

посредством ЖХМС. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,45 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,09–4,02 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,68 (г, J = 3,8 Гц, 1H), 3,57 (дд, J = 8,5, 7,2 Гц, 1H), 2,66–2,54 (м, 1H), 1,01 (д, J = 7,0 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 251,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточных соединений I-1290, I-1291:**

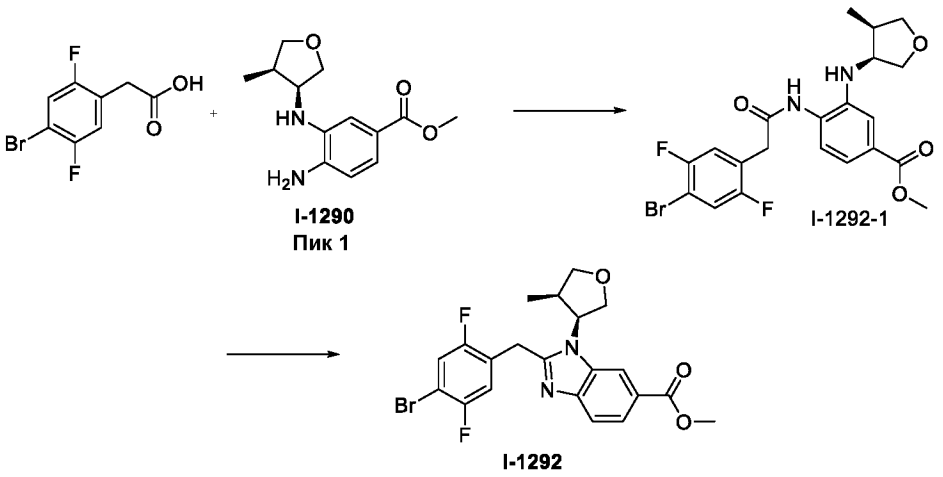



**Метил 4-амино-3-[[(3S, 4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1290), метил 4-амино-3-[[(3R, 4S)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1291). Рацемический I-1289** очищали препаративной хиральной СФХ (IG, 20% MeOH) с получением метил-4-амино-3-[[(3S,4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоата (I-1290) в виде изомера более раннего элюирования (пик 1) и метил-4-амино-3-[[(3R,4S)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоата (I-1291) в виде изомера более позднего элюирования (пик 2).

**Метил-4-амино-3-[[(3S,4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1290):** ЭР/МС m/z: 251,0 ($M+H^+$).

**Метил-4-амино-3-[[(3R,4S)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1291):** ЭР/МС m/z: 251,0 ($M+H^+$).

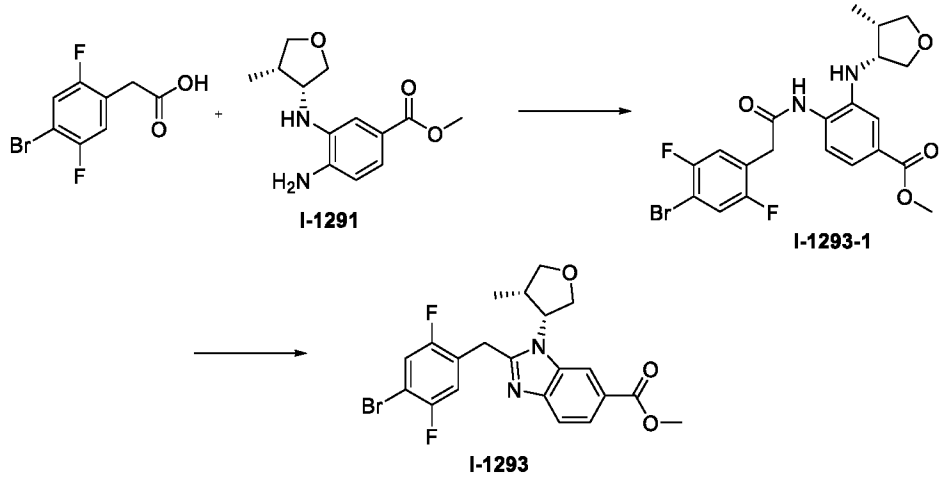
**Получение промежуточного соединения I-1292**




**Метил 4-[[2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетил]амино]-3-[[(3S,4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоат (I-1292-1).** Смесь метил 4-амино-3-[[(3S,4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоата (**I-1290**, 57 мг, 1,0 эквивалента), 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусной кислоты (63 мг, 1,1 эквивалента), хлор-N,N,N′,N′-тетраметилхлорформамидиний гексафторфосфата (77 мг, 1,2 эквивалента), 1-метилимидазола (94 мг, 5,0 эквивалента) и ацетонитрила (2,3 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Смесь разводили EtOAc, промывали насыщенным водным раствором $NH_4Cl$. Далее смесь насыщали водным $NaHCO_3$, затем солевым раствором. Органическую фазу затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z: 483,2 ($M+H^+$).

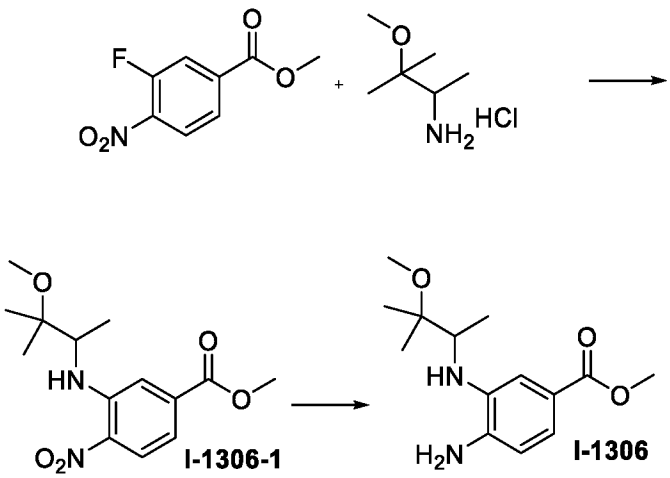
**Метил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S,4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1292).** Смесь метил-4-[[2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетил]амино]-3-[[(3S,4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]амино]бензоата (**I-1292-1**, 110 мг, 1,0 эквивалент), ледяной уксусной кислоты (0,91 мл) и 1,2-дихлорэтана (4,6 мл) перемешивали при 80–95°C в течение 48 ч или до завершения реакции по определению ЖХМС. Смесь разбавляли EtOAc. Далее смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и партиями добавляли твердый $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 465,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1293**




**Метил 2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3R,4S)-4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1293).** Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения **I-1292**, заменяя промежуточное соединение **I-1291** на промежуточное соединение **I-1290**. ЭР/МС m/z: 465,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1306**

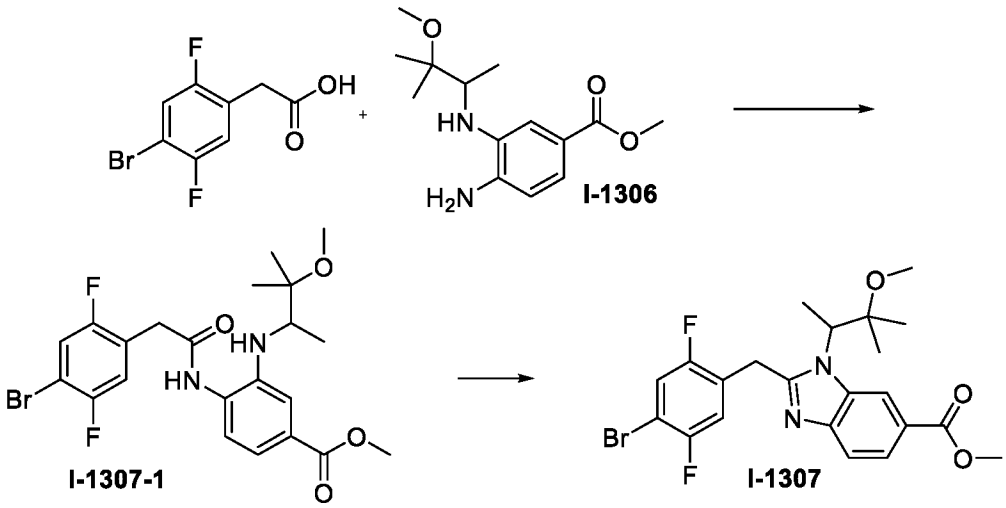



**Рацемический метил 3-[(2-метокси-1,2-диметил-пропил)амино]-4-нитробензоат (I-1306-1).** К рацемическому 3-метокси-3-метилбутан-2-амина гидрохлориду (251 мг, 1,05 эквивалента) добавляли метил-3-фтор-4-нитробензоат (310 мг, 1,0 эквивалент), ТГФ (2,0 мл), ДМФА (1,0 мл) и диизопропилэтиламин (1,36 мл, 5,0 эквивалентов). Смесь затем перемешивали при 80 °С в течение 20 ч или до тех пора пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Смесь разводили этилацетатом и промывали насыщенным водным $NH_4Cl$, а затем солевым раствором.

Затем смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 296,9 $(M+H)^+$.

**Рацемический метил 4-амино-3-((3-метокси-3-метилбутан-2-ил)амино)бензоат (I-1306).** Смесь неочищенного рацемического метил-3-[(2-метокси-1,2-диметилпропил)амино]-4-нитробензоата (**I-1306–1**, 461 мг, 1,0 эквивалент), 10% палладия на угле (83 мг, 0,10 эквивалент) и этанола (16 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч или пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,34–7,26 (м, 2H), 6,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,47 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 1,27 (с, 6H), 1,16 (д, J = 6,5 Гц, 3H). ЭР/МС m/z: 266,9 $(M+H)^+$.

**Получение промежуточного соединения I-1307**

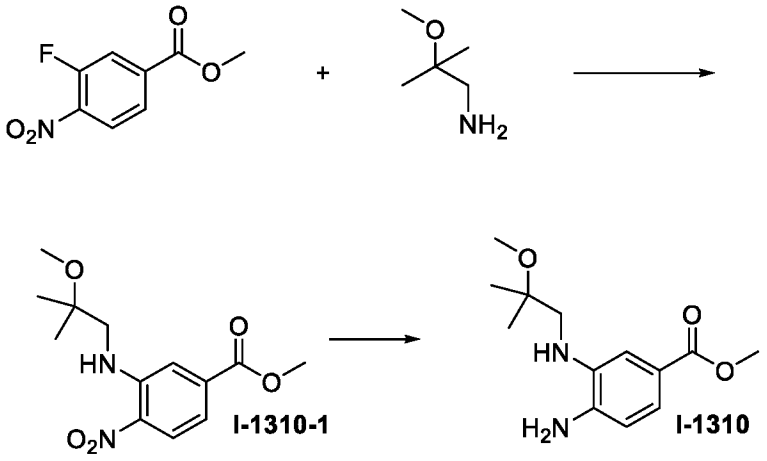



**Рацемический метил 4-[[2-(4-бром-2,5-дифторо-фенил)ацетил]амино]-3-[(2-метокси-1,2-диметил-пропил)амино]бензоат (I-1307-1).** Смесь рацемического метил-4-амино-3-((3-метокси-3-метилбутан-2-ил)амино)бензоата (**I-1306**, 440 мг, 1,00 эквивалента), 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусной кислоты (435 мг, 1,05 эквивалента), хлор-N,N,N′,N′-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (487 мг, 1,05 эквивалента), 1-метилимидазола (678 мг, 5,0 эквивалентов) и ацетонитрила (8,1 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч или пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Затем смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным $NH_4Cl$, затем насыщенным водным $NaHCO_3$, а затем солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в

заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z: 499,0 ($M+H^+$).

**Рацемический метил 2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(3-метокси-3-метилбутан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1307).** Смесь рацемического метил-4-[[2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетил]амино]-3-[(2-метокси-1,2-диметилпропил)амино]бензоата (**I-1307-1**, 825 мг, 1,0 эквивалент), ледяной уксусной кислоты (3,3 мл) и 1,2-дихлорэтана (8,3 мл) перемешивали при 80–95°С в течение 96 ч или до тех пор, пока завершение реакции не будет определено ЖХМС. Смесь разбавляли EtOAc, гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и партиями добавляли твердый $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. $^1$Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,56–8,50 (м, 1Н), 7,91 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,29 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 1Н), 7,03 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1Н), 4,39–4,22 (м, 3Н), 3,90 (с, 3Н), 3,15 (с, 3Н), 1,56 (д, J = 7,1 Гц, 3Н), 1,26 (с, 3Н), 0,98 (с, 3Н). ЭР/МС m/z: 481,2 ($M+H^+$).

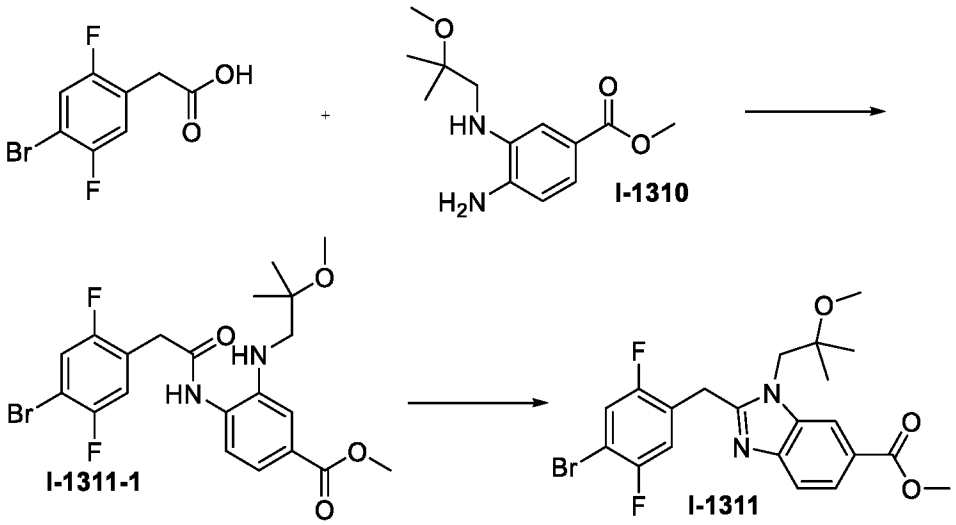
**Получение промежуточного соединения I-1310:**




**Метил 3-[(2-метокси-2-метил-пропил)амино]-4-нитробензоат (I-1310-1).** К 2-метокси-2-метилпропан-1-амину (285 мг, 1,1 эквивалента) добавляли метил-3-фтор-4-нитробензоат (500 мг, 1,0 эквивалент), 2-метилтетрагидрофуран (3,4 мл), DMF (1,7 мл) и диизопропилэтиламин (2,2 мл, 5,0 эквивалентов). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч или до тех пор, пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. После завершения смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным $NH_4Cl$, затем солевым раствором. Затем смесь сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 282,8 $(M+H)^+$.

**Метил-4-амино-3-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]бензоат (I-1310).** Смесь неочищенного метил-3-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]-4-нитробензоата (**I-13010-1**, 555 мг, 1,0 эквивалент), 10% палладия на угле (105 мг, 0,10 эквивалента) и этанола (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч или до тех пор, пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,32 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,11 (с, 2H), 1,31 (с, 6H). ЭР/МС m/z: 252,9 $(M+H)^+$.

**Получение промежуточного соединения I-1311**

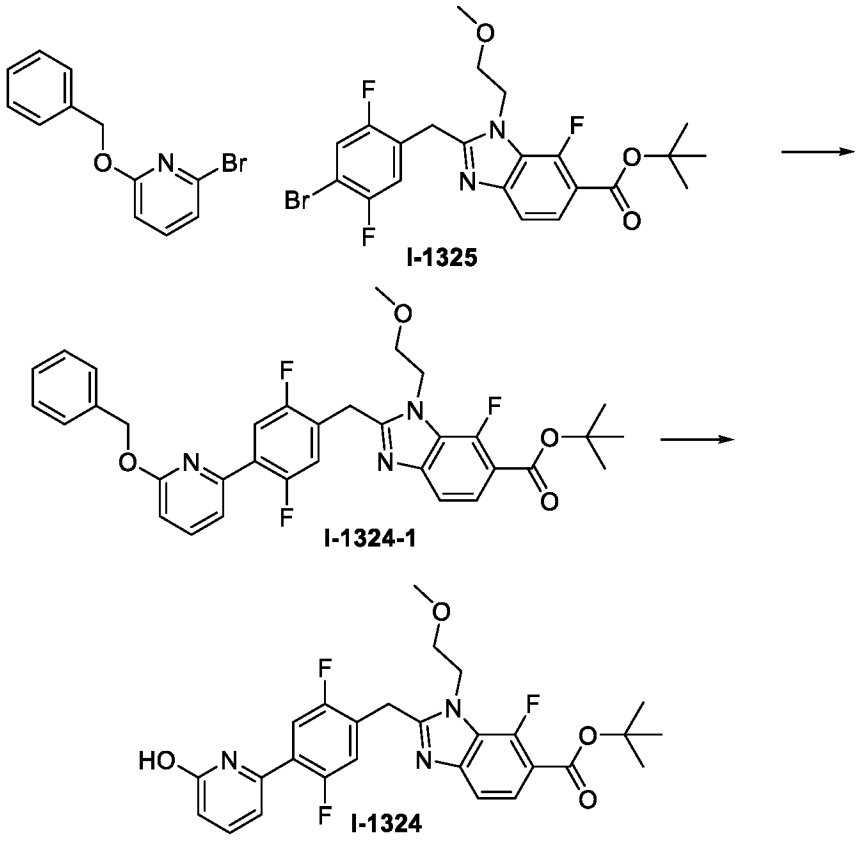



**Метил 4-[[2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетил]амино]-3-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]бензоат (I-1311-1).** Смесь метил-4-амино-3-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]бензоата (**I-1310**, 655 мг, 1,00 эквивалент), 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусной кислоты (684 мг, 1,05 эквивалента), хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (765 мг, 1,05 эквивалента), 1-метилимидазола (1066 мг, 5,0 эквивалентов) и ацетонитрила (13 мл) перемешивали при 20°C в течение 2,5 ч или до тех пор, пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Затем смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным $NH_4Cl$, затем насыщенным водным $NaHCO_3$, а затем в конце солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z: 485,0 $(M+H^+)$.

**Метил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(2-метокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1311).** Смесь метил-4-[[2-(4-бром-2,5-

дифторфенил)ацетил]амино]-3-[(2-метокси-2-метилпропил)амино]бензоата (**I-1311-1**, 1260 мг, 1,0 эквивалент), ледяной уксусной кислоты (5,3 мл) и 1,2-дихлорэтана (13 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч или до тех пор, пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Смесь разбавляли EtOAc, гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и партиями добавляли твердый $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,16 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,30 (дд, J = 8,7, 5,5 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 1,23 (с, 6H). ЭР/МС m/z: 467,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1324**

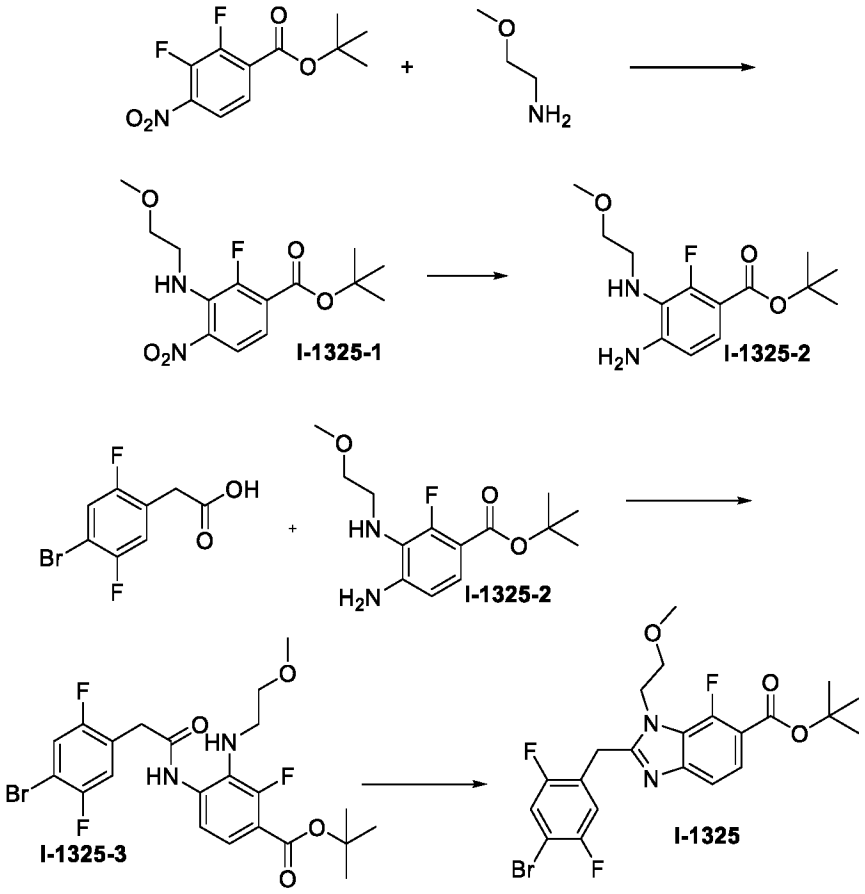



**Трет-бутил-2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1324-1).** Смесь трет-бутил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (49 мг, 0,965 эквивалента), $PdCl_2$(dppf) (11,4 мг, 0,15 эквивалента), пропионата калия (34 мг, 3,0 эквивалента) и бис(пинаколато)дибора (34 мг, 1,3 эквивалента) в 1,4-диоксане (2,0 мл) продували аргоном в течение 1 мин. Смесь герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 2-

(бензилокси)-6-бромпиридин (27 мг, 1,1 эквивалента), $PdCl_2$(dppf) (5,7 мг, 0,075 эквивалента), 2 М водный $Na_2CO_3$ (0,10 мл, 2,0 эквивалента), соответственно. Полученную смесь нагревали до 90°C в атмосфере аргона и перемешивали в течение 2 ч под контролем ЖХМС. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент EtOAc/гексан) получали указанное в заголовке соединение.

**Трет-бутил-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1324).** Смесь трет-бутил-2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (**I-1324-1**, 40 мг, 1,0 эквивалента), 10% палладия на угле (10 мг, 0,14 эквивалента) и этанола (3,0 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 514,7 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1325**




**Трет-бутил-2-фтор-3-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоат (I-1325-1).** Во флакон, содержащий 2-метоксиэтанамин (191 мг, 1,1 эквивалента), добавляли трет-бутил-2,3-дифтор-4-нитробензоат (600 мг, 1,0 эквивалент), ТГФ (10 мл) и диизопропилэтиламин

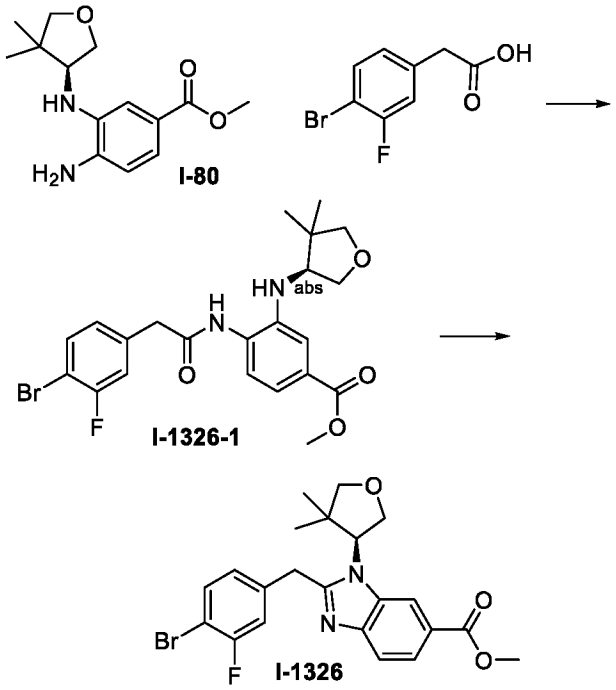
(2,0 мл, 5,0 эквивалентов). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч под контролем ЖХМС. Затем смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным $NH_4Cl$, а затем солевым раствором. Далее смесь сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки.

**Трет-бутил-4-амино-2-фтор-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-1325-2).** Смесь неочищенного трет-бутил-2-фтор-3-((2-метоксиэтил)амино)-4-нитробензоата **(I-1325-1**, 560 мг, 1,0 эквивалент), 10% палладия на угле (190 мг, 0,10 эквивалента) и этанола (15 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч под контролем ЖХМС. Смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

**Трет-бутил-4-(2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетамидо)-2-фтор-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоат (I-1325-3).** Смесь трет-бутил-4-амино-2-фтор-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоата (**I-1325-2**, 250 мг, 1,00 эквивалент), 2-(4-бром-2,5-дифторфенил)уксусной кислоты (318 мг, 1,44 эквивалента), хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (300 мг, 1,22 эквивалента), 1-метилимидазола (360 мг, 5,0 эквивалентов) и ацетонитрила (8 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч под контролем ЖХМС. Затем смесь разводили EtOAc, а затем промывали 1 н. HCl. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки.

**Трет-бутил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1325).** Смесь трет-бутил-4-(2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетамидо)-2-фтор-3-((2-метоксиэтил)амино)бензоата (I-1325-3, 331 мг, 1,0 эквивалент), ледяной уксусной кислоты (0,38 мл) и 1,2-дихлорэтана (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 ч или до тех пор, пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Смесь разводили EtOAc и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. $^1$H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,86 (дд, J = 8,6, 6,7 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,7, 5,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 8,3, 6,4 Гц, 1H), 4,62–4,40 (м, 4H), 3,78 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,64 (с, 9H).

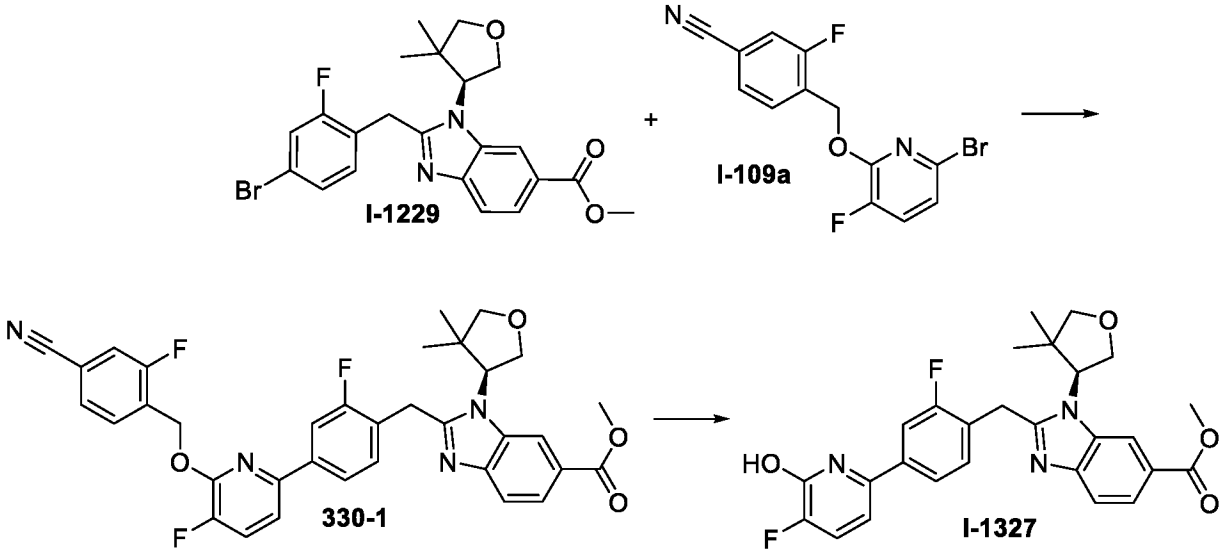
**Получение промежуточного соединения I-1326**




**Метил (S)-4-(2-(4-бром-3-фторфенил)ацетамидо)-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоат (I-1326-1).** Смесь метил(S)-4-амино-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоата (**I-80**, 200 мг, 1,0 эквивалент), 2-(4-бром-3-фторфенил)уксусной кислоты (83 мг, 1,1 эквивалента), гексафторфосфата хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния (265 мг, 1,25 эквивалента), 1-метилимидазола (311 мг, 5,0 эквивалентов) и ацетонитрила (3,0 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч под контролем ЖХМС. Затем смесь разводили EtOAc, затем промывали 1 н. HCl. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки.

**Метил (S)-2-(4-бром-3-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1326).** Смесь метил(S)-4-(2-(4-бром-3-фторфенил)ацетамидо)-3-((4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)бензоата (**I-1326-1**, 250 мг, 1,0 эквивалента) и ледяной уксусной кислоты (0,2 мл) перемешивали при 180°C в течение 2 ч или до тех пор, пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Смесь разбавляли EtOAc, гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и партиями добавляли твердый $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 462,9 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1327**

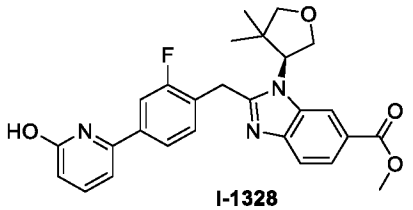



**Метил(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (330-1):** Смесь метил(S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение **I-1229**, 800 мг, 1,67 ммоль, 1,0 эквивалента), $PdCl_2$(dppf) (186 мг, 0,25 ммоль, 0,15 эквивалента), пропионата калия (560 мг, 5,01 ммоль, 3,0 эквивалента) и бис(пинаколато)дибора (510 мг, 2,00 моль, 1,2 эквивалента) смешивали с 1,4-диоксаном (10 мл) и полученную смесь продували аргоном в течение 2 мин. Смесь герметизировали и нагревали до 120 °C с помощью микроволнового излучения. Затем смесь перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 4-[(6-бром-3-фтор-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрил (промежуточное соединение **I-109a**, 580 мг, 1,84 ммоль, 1,1 эквивалента), $PdCl_2$(dppf) (62 мг, 0,0834 ммоль, 0,05 эквивалента) и 2 М водный раствор $Na_2CO_3$ (2,0 мл, 4,17 ммоль, 2,5 эквивалента) соответственно. Полученную смесь нагревали до 100 °C в атмосфере аргона и перемешивали в течение 3 ч перед охлаждением до КТ. После охлаждения смесь фильтровали через пробку целита и $MgSO_4$. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, градиент EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. .ЭР/МС m/z: 627,7 ($M+H^+$).

**Метил (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2-фтор-4-(5-фтор-6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1327).** Смесь метил (S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата

(промежуточное соединение **330-1**, 200 мг, 1,0 эквивалента) в 4 М растворе HCl в диоксане (8,0 мл, 10 эквивалентов) нагревали при 80 °C в течение ночи. Смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и водой. Органическую фазу сушили, концентрировали в вакууме и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ ($CH_3CN$/вода, 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 494,7 ($M+H^+$).

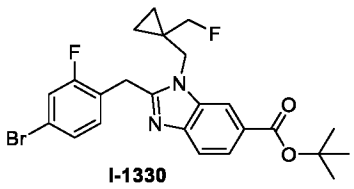
**Получение промежуточного соединения I-1328**




I-1328

**Метил(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2-фтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение I-1328).** Метил(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2-фтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, аналогичным промежуточному соединению I-1327. ЭР/МС m/z: 476,6 ($M+H^+$).

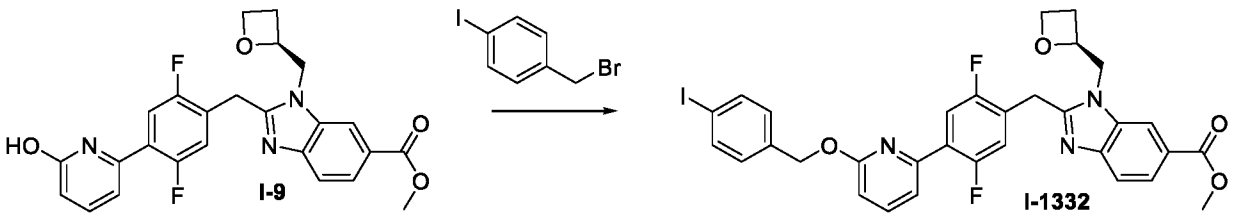
**Получение промежуточного соединения I-1330**




I-1330

**Трет-бутил-2-(4-бром-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение I-1330).** Трет-бутил-2-(4-бром-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-2**, с использованием промежуточного соединения **I-1196** и 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусной кислоты. ЭР/МС m/z: 509,7 $(M+H)^+$.

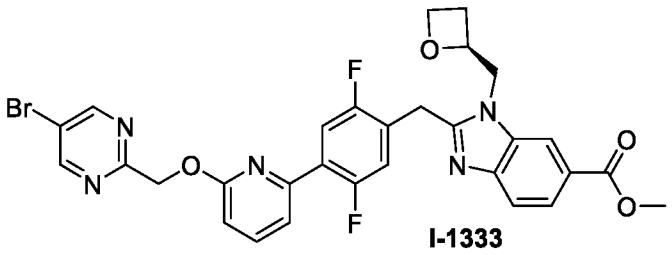
**Получение промежуточного соединения I-1332**




I-1332

**Метил (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-йодбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1332).** Смесь метил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (I-9, 157 мг, 1,0 эквивалент), 1-(бромметил)-4-иодбензола (100 мг, 1,0 эквивалент), карбоната цезия (150 мг, 1,4 эквивалента) и ацетонитрила (3,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч или до тех пор, пока не будет определено завершение реакции методом ЖХМС. Затем смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле (EtOAc/гексан) давала указанное в заголовке соединение. ЭР/МС m/z: 683,2 ($M+H^+$).

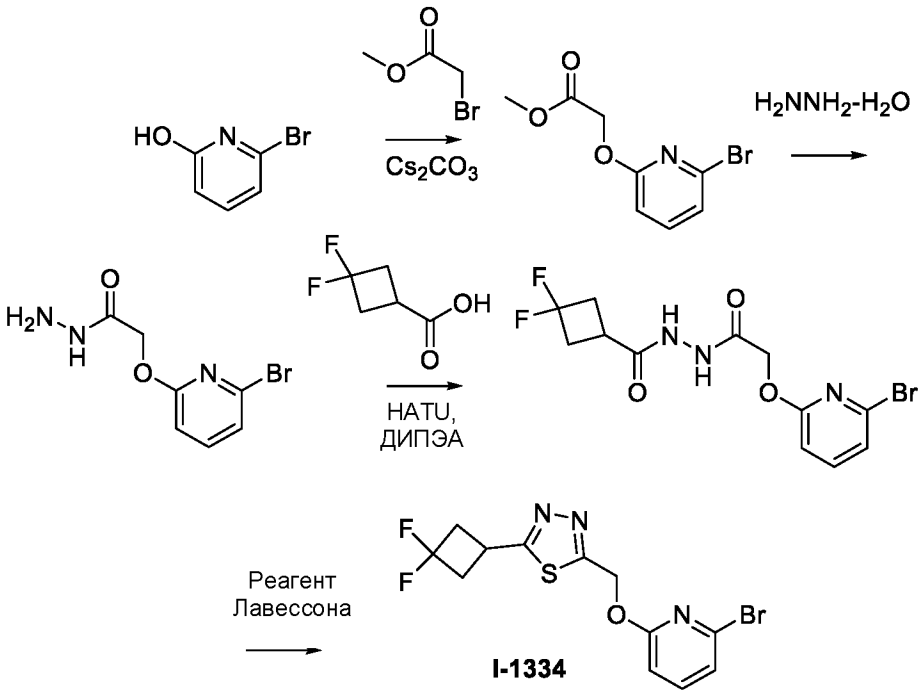
**Получение промежуточного соединения I-1333:**




**I-1333**

**Метил (S)-2-(4-(6-((5-бромпиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1333).** Метил (S)-2-(4-(6-((5-бромпиримидин-2-ил) метокси) пиридин -2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d] имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для получения промежуточного соединения **I-1332** с использованием промежуточного соединения **I-9**. ЭР/МС m/z: 638 (M+H+).

**Получение промежуточного соединения I-1334:**



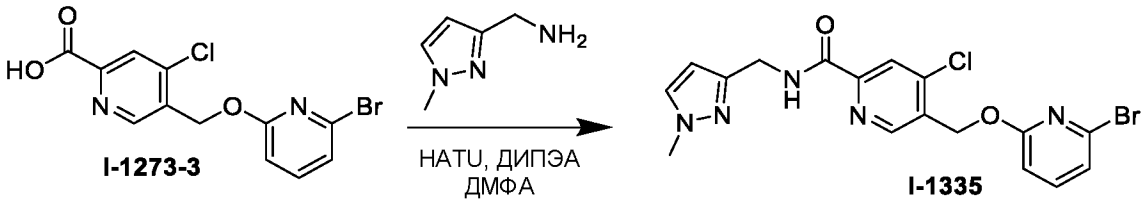

**Метил-2-[(6-бром-2-пиридил)окси]ацетат:** Смесь 6-бромпиридин-2-ола (1000 мг, 1,0 эквивалент), метил-2-бромацетата (0,65 мл, 1,2 эквивалента), карбоната цезия (3,75 г, 2,0 эквивалента) и ацетонитрила (10 мл) перемешивали при 70°C до завершения, как определено методом ЖХМС. С помощью флэш-хроматографии на силикагеле получали указанное в заголовке соединение. ЭР/МС m/z: 246,3 ($M+H^+$).

**2-[(6-бром-2-пиридил)окси]ацетогидразид:** Смесь метил-2-[(6-бром-2-пиридил)окси]ацетата (100 мг, 1,0 эквивалент), гидразина гидрата (100 мкл, 5,0 эквивалентов) и этанола (2 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 247,9 ($M+H^+$).

**N'-[2-[(6-бром-2-пиридил)окси]ацетил]-3,3-дифторазетидин-1-карбогидразид:** Смесь 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (72 мг, 1,3 эквивалента), 2-[(6-бром-2-пиридил)окси]ацетогидразида (100 мг, 1,0 эквивалент), HATU (189 мг, 1,3 эквивалента), диизопропилэтиламина (0,21 мл, 3,0 эквивалента) и ДМФА (2 мл) перемешивали при 20°C до завершения, как определено методом ЖХМС. Водный слой обрабатывали и затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, которая давала указанное в заголовке соединение. ЭР/МС m/z: 364,0 ($M^+$).

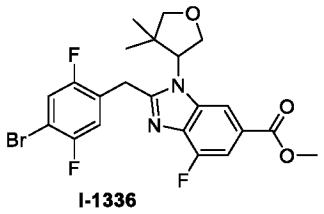
**2-[(6-Бром-2-пиридил)оксиметил]-5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-тиадиазол (I-1334):** Смесь N'-[2-[(6-бром-2-пиридил)окси]ацетил]-3,3-дифторазетидин-1-карбогидразида (60 мг, 1,0 эквивалент), реагента Лавессона (80 мг, 1,2 эквивалента) и ТГФ перемешивали при 70°C до завершения, как определено методом ЖХМС. Полученную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 364,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1335**



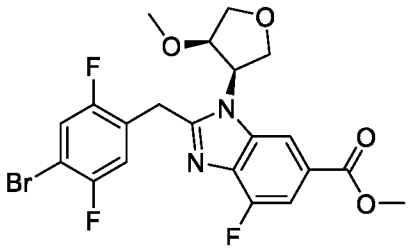

**5-(((6-Бромпиридин-2-ил)окси)метил)-4-хлор-N-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиколинамид (I-1335).** Смесь промежуточного соединения I-1273-3 (из промежуточного соединения I-1273, 50 мг, 1,0 эквивалента), (1-метилпиразол-3-ил)метанамина (24 мг, 1,5 эквивалента), HATU (83 мг, 1,5 эквивалента), диизопропилэтиламина (60 мкл, 2,5 эквивалента) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили EtOAc, промывали 10% LiCl. Затем добавляли смесь насыщенного водного $NaHCO_3$ и солевой раствор. Смесь затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле (EtOAc/гексан) давала указанное в заголовке соединение. ЭР/МС m/z: 435,9 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1336**




**Метил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1336):** Метил-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1336) получали способом, описанным для **I-105**, заменяя 4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид на (S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид. ЭР/МС: 338,5 (M+Na+).

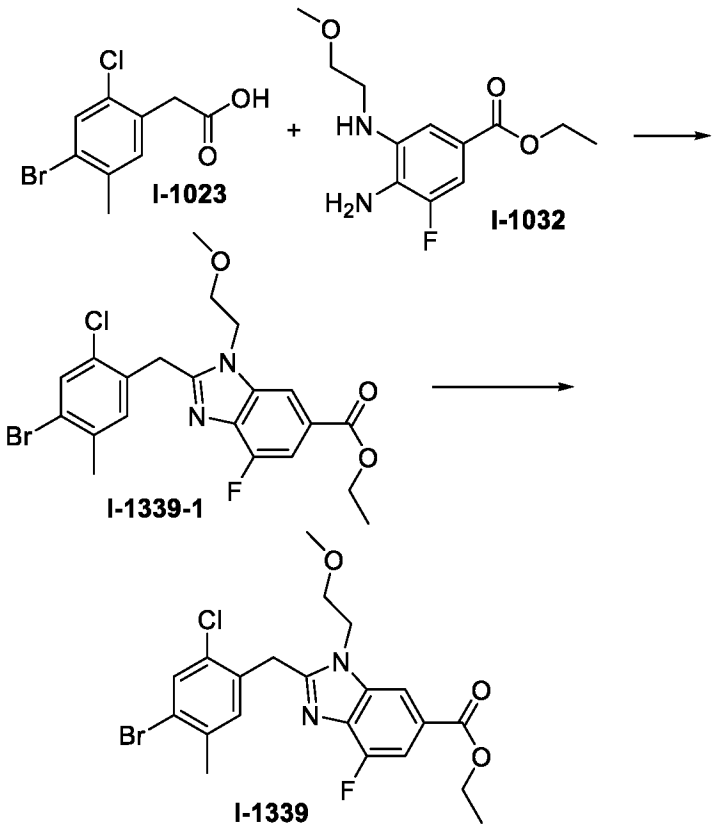
**Получение промежуточного соединения I-1337**



**I-1337 (рацемический транс)**

**Рацемический метил 2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-((3R,4R)-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение I-1337).** Рацемический метил 2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-((3R, 4R)-4-метокситетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, описанным для получения промежуточного соединения **I-1326,** с использованием промежуточного соединения **I-1133**. ЭР/МС: 499,0 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1339**



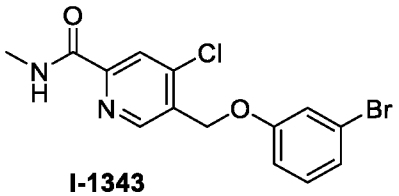
**I-1339**

**Этил 2-(4-бром-2-хлор-5-метилбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1339-1).** Смесь этил-4-амино-3-фтор-5-(2-метоксиэтиламино)бензоата (**I-1032**, 73 мг, 1,0 эквивалент), 2-(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)уксусной кислоты (**I-1023**, 90 мг, 1,2 эквивалента), хлор-N,N,N',N'-

тетраметилформамидиния гексафторфосфата (100 мг, 1,25 эквивалента), 1-метилимидазола (70 мг, 3,0 эквивалента) и ДМФА (5,0 мл) перемешивали при 20°C в течение 5 ч под контролем ЖХМС. Смесь затем разбавляли EtOAc. Затем смесь промывали водой, затем солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки.

**Этил-2-[(4-бром-2-хлор-5-метилфенил)метил]-7-фтор-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (I-1339).** Смесь неочищенного этил-2-(4-бром-2-хлор-5-метилбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (**I-1339-1**, 143 мг, 1,0 эквивалент) и ледяной уксусной кислоты (5,0 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч или до завершения, как определено методом ЖХМС. Смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 483,3 ($M+H^+$).

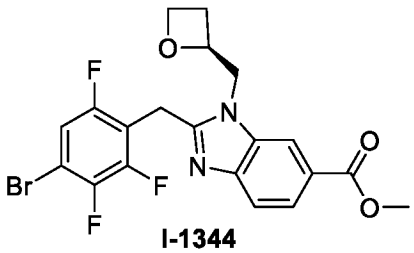
**Получение промежуточного соединения I-1343:**




**I-1343**

**5-[(3-Бромфенокси)метил]-4-хлор-N-метилпиридин-2-карбоксамид (I-1343):** 5-[(3-бромфенокси)метил]-4-хлор-N-метилпиридин-2-карбоксамид получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1273,** заменяя 3-бромфенол на 6-бромпиридин-2-ол на стадии 2**.** ЭР/МС: 355, 357 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1344:**

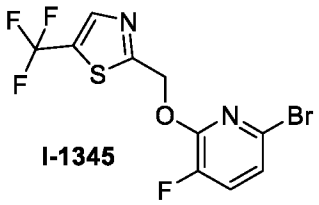



**I-1344**

**Метил-4-[[2-[4-[6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2-фторфенил]ацетил]амино]-3-(2-метоксиэтиламино)бензоат (I-1344):** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-**

**2**, с использованием промежуточного соединения **I-4** и 2-(4-бром-2,3,6-трифторфенил)уксусной кислоты. ЭР/МС m/z: 469,0 ($M+H^+$).

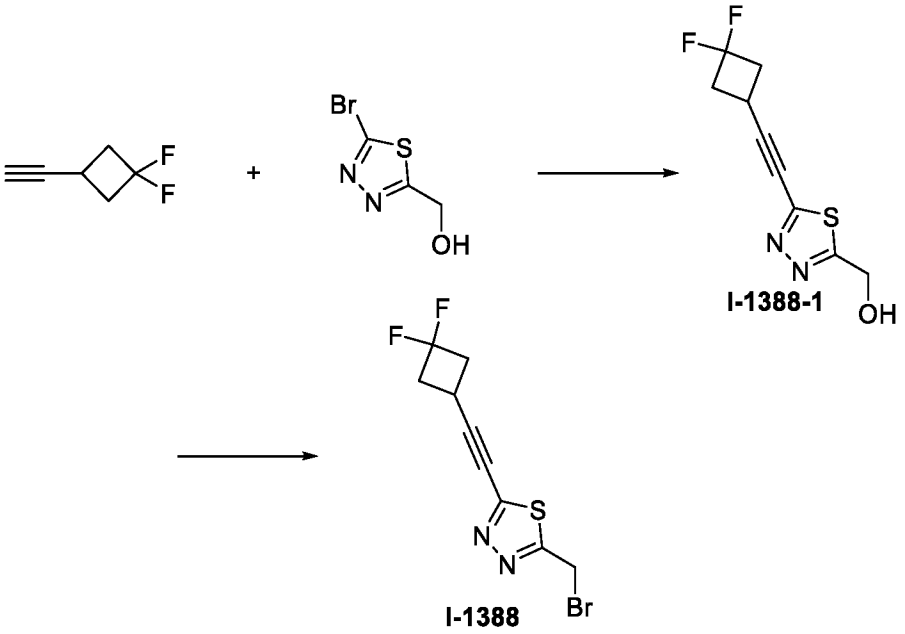
**Получение промежуточного соединения I-1345:**




I-1345

**2-(((6-Бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)тиазол:** 2-(((6-Бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)тиазол получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1034**, заменяя 2-(бромметил)-5-(трифторметил)тиазол на 6-(бромметил)-1-метилбензотриазол. ЭР/МС m/z: 356,6 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1388:**



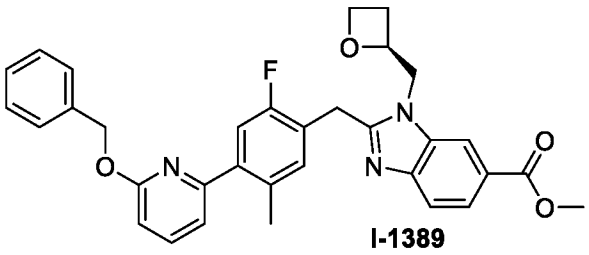

I-1388-1

I-1388

**[5-[2-(3,3-дифторциклобутил)этинил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метанол (I-1388–1):** Смесь 3-этинил-1,1-дифторциклобутана (74,4 мг, 5,0 эквивалентов), (5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанола (25 мг, 1,0 эквивалент), бис(трифенилфосфин)палладия хлорида (45 мг, 0,50 эквивалента), йодида меди (I) (12,2 мг, 0,50 эквивалента), диизопропиламина (0,37 мл, 20 эквивалента) и ТГФ (1,6 мл) дегазировали путем барботирования через аргон, затем нагревали при 105°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и полученную органическую фазу сушили над MgSO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Колоночная флэш-хроматография на силикагеле (EtOAc/гексан) давала указанное в заголовке соединение. ЭР/МС m/z: 231,2 ($M+H^+$).

**2-(бромметил)-5-[2-(3,3-дифторциклобутил)этинил]-1,3,4-тиадиазола (I-1388):** Смесь [5-[2-(3,3-дифторциклобутил)этинил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метанола (8,2 мг, 1,0 эквивалент), трифенилфосфина (11,2 мг, 1,2 эквивалента), тетрабромида углерода (14,2 мг, 1,2 эквивалента) и ДХМ (5 мл) перемешивали при 20С в течение 20 часов. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 293,1 ($M+H^+$).

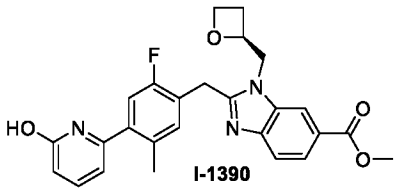
**Получение промежуточного соединения I-1389**



**I-1389**

**Метил(S)-2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1389):** метил(S)-2-(4-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат получали способом, аналогичным промежуточному соединению **I-7,** с использованием промежуточного соединения **I-1276** и 2-(бензилокси)-6-бромпиридина. ЭР/МС m/z: 552,2 ($M+H^+$).

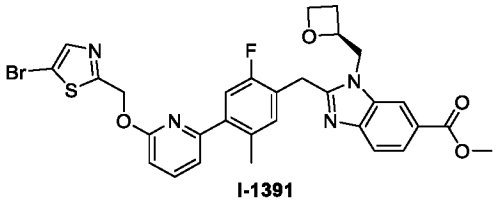
**Получение промежуточного соединения I-1390**



**I-1390**

**Метил-(S)-2-(2-фтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (I-1390):** Смесь метил-2-[[4-(6-бензилокси-2-пиридил)-2-фтор-5-метилфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение **I-1389**, 150 мг, 1,0 эквивалент), 10% Pd на угле (49,8 мг, 0,20 эквивалента), этилацетат и этанол перемешивали в атмосфере водорода при 20°C в течение 10 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 462,2 ($M+H^+$).

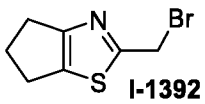
**Получение промежуточного соединения I-1391**




I-1391

**Метил-2-[[4-[6-[(5-бромтиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2-фтор-5-метил-фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (I-1391):** Смесь метил(S)-2-(2-фтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (**I-1390**, 34 мг, 1,0 эквивалент), 5-бром-2-(бромметил)тиазола (19,9 мг, 1,05 эквивалента), карбоната цезия (38 мг, 1,6 эквивалента) и толуола перемешивали при 50 С в течение 40 мин. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 638,0 ($M+H^+$).

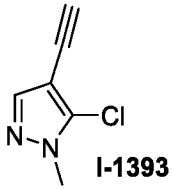
**Получение промежуточного соединения I-1392**




I-1392

**2-(Бромметил)-5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол (I-1392):** Смесь 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-илметанола (112 мг, 1,0 эквивалент), трифенилфосфина (199 мг, 1,05 эквивалента), тетрабромида углерода (251 мг, 1,05 эквивалента) и DCM (8 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС m/z: 218,2 ($M+H^+$).

**Получение промежуточного соединения I-1393**

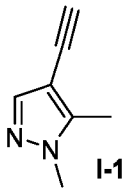



I-1393

**5-Хлор-4-этинил-1-метилпиразол (I-1393):** К смеси 5-хлор-1-метилпиразол-4-карбальдегида (145 мг, 1,0 эквивалент) и диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфоната (реагент Ohira-Bestmann, 480 мг, 2,5 эквивалент) и MeOH (20 мл), предварительно охлажденной до 0°C, добавляли карбонат цезия (977 мг, 3,0 эквивалента). Смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь

концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

**Получение промежуточного соединения I-1394**



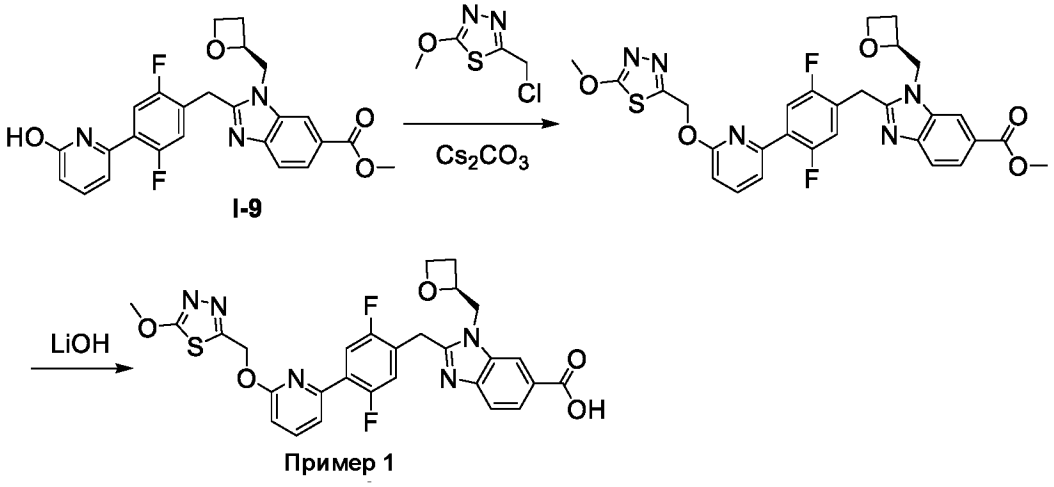
**I-1394**

**Asdf4-этинил-1,5-диметилпиразол (I-1394):** Asdf4-этинил-1,5-диметилпиразол (I-1394) получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-1393**, с использованием 1,5-диметилпиразол-4-карбальдегида

## B. ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

**Пример 1: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[(5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 1:**




Пример 1

**Метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[(5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** К раствору метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (60,0 мг, 0,13 ммоль) и 2-(хлорметил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазола (23,5 мг, 0,14 ммоль) в 11 мл ацетонитрила добавляли $Cs_2CO_3$ (67 мг, 0,21 ммоль). Раствор нагревали до 50 °C в течение 30 минут. После завершения раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, затем концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством нормально-фазовой хроматографии (1–

12% ДХМ/MeOH). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС m/z: 594,0 ($M+H^+$).

**2-[[2,5-Дифтор-4-[6-[(5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 1):** К раствору метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[(5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (36,0 мг, 0,06 ммоль) в 3 мл ацетонитрила добавляли 1 мл воды и водный LiOH (0,04 мл, 0,09 ммоль, 2 М). Затем раствор перемешивали при КТ в течение ночи. На следующий день добавляли каплю ТФУ, затем концентрировали в 1 мл ДМФА. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой хроматографией 10-58% ACN/воды с добавлением 0,1% ТФУ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли EtOAc и добавляли 1 мг бикарбоната натрия на мл растворителя ВЭЖХ. Водный слой отделяли и органический промывали дважды водой, затем солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением **примера 1**. ЭР/МС m/z: 580,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,00 – 7,87 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,72 (дк, J = 11,2, 7,7 Гц, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 2: (S)-2-(4-(6-((5-Цианотиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-цианотиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,42 (с, 1H), 8,33 – 8,27 (м, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,78 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,58 (м, 1H), 7,20 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,03 – 6,93 (м, 1H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,39 (м, 6H), 2,83 – 2,66 (м, 1H), 2,61 – 2,38 (м, 1H).

**Пример 3: (S)-2-(4-(6-((5-карбамоилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-карбамоилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,30 (д, J = 3,0 Гц, 2H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 9,6, 6,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,54 (м,

1H), 7,18 (дд, J = 11,6, 5,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,19 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 4,80 – 4,35 (м, 7H), 2,88 – 2,69 (м, 1H), 2,50 (к, J = 9,8, 8,6 Гц, 1H).

**Пример 4: (S)-2-(4-(6-((4-цианотиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-цианотиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,47 (с, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,75 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,39 (м, 6H), 2,90 – 2,71 (м, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,2, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 5: (S)-2-(4-(6-((4-карбамоилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-цианотиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,75 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,38 (м, 6H), 2,88 – 2,71 (м, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,4, 9,1, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 6: (S)-2-(4-(6-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,76 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,33 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,0, 3,5 Гц, 1H), 4,78 – 4,29 (м, 7H), 3,66 – 3,52 (м, 1H), 2,95 – 2,71 (м, 1H), 2,61 – 2,39 (м, 1H), 1,17 – 0,93 (м, 4H).

**Пример 7: (S)-2-(4-(6-((6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,76 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,20 (дд, J = 7,4, 2,5 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,78 – 4,39 (м, 6H), 4,17 – 4,02 (м, 4H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,1, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 8: (S)-2-(4-(6-((2-карбамоилтиазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((2-карбамоилтиазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,84 – 7,75 (м, 2H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 – 7,52 (м, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 5,20 (тт, J = 7,1, 3,7 Гц, 1H), 4,80 – 4,37 (м, 7H), 2,91 – 2,71 (м, 1H), 2,59 – 2,39 (м, 1H).

**Пример 9: (S)-2-(4-(6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,34 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,07 – 7,98 (м, 2H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 59,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,30 (м, 7H), 2,81 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 10: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01 – 7,90 (м, 2H), 7,81 – 7,69 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц,

1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,63 – 5,53 (м, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,19 (дт, J = 7,1, 3,5 Гц, 1H), 5,11 – 4,98 (м, 5H), 4,78 – 4,30 (м, 7H), 2,80 (ддд, J = 10,4, 5,6, 2,6 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 9,2, 7,4, 1,9 Гц, 1H).

**Пример 11: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,78 (м, 4H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,55 (м, 2H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,79 – 4,37 (м, 8H), 2,87 – 2,67 (м, 1H), 2,49 (дк, J = 11,2, 7,6 Гц, 1H).

**Пример 12: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,79 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,1, 3,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,32 (м, 7H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 13: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)изотиазол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)изотиазол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,40 (м, 6H), 2,80 (дтд, J = 11,4, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,59 – 2,43 (м, 1H).

**Пример 14: (S)-2-(4-(6-((5-цианофуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-цианофуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (с, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,49 (м, 3H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,08 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,70 – 4,41 (м, 4H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,29 (м, 1H).

**Пример 15: (S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,77 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,54 (м, 3H), 7,46 – 7,35 (м, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,73 (ддд, J = 11,4, 8,3, 6,3 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,1, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 16: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,80 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 – 7,90 (м, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,66 – 7,54 (м, 3H), 7,37 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 17,1 Гц, 4H), 4,43 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,78 – 2,65 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,3, 9,0, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 17: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,00 – 7,87 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,72 (дк, J = 11,2, 7,7 Гц, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 18: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,47 (п, J = 1,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,1, 9,0, 6,9 Гц, 1H).

**Пример 19: (S)-2-(4-(6-((1-(дифторметил)-1H-имидазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1-(дифторметил)-1H-имидазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,84 (м, 3H), 7,83 – 7,76 (м, 1H), 7,68 – 7,58 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,73 (дтд, J = 11,3, 8,2, 6,3 Гц, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 20: (S)-2-(4-(6-((2-хлортиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((2-хлортиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,01 – 7,87

(м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,42 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,11 – 5,04 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (с, 1H).

**Пример 21: (S)-2-(4-(6-((2-бромтиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((2-бромтиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 – 7,80 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,08 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,8, 2,7 Гц, 1H), 4,62 – 4,45 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,78 – 2,70 (м, 1H), 2,43 – 2,37 (м, 1H).

**Пример 22: (S)-2-(4-(6-((5-бромтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-цианотиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,86 (м, 3H), 7,83 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,08 (дт, J = 9,3, 4,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,2 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,63 – 4,44 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 23: (S)-2-(4-(6-((4-цианотиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-цианотиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,47 (с, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,75 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,39 (м, 6H), 2,90 – 2,71 (м, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,2, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 24: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,82 – 7,74 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 4,8, 3,7 Гц, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,83 – 2,63 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 25: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (тд, J = 5,8, 5,4, 2,9 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (к, J = 10,0, 8,6 Гц, 1H).

**Пример 26: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,61 (дд, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,90 – 7,82 (м, 2H), 7,74 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 8,2, 4,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,26 – 5,12 (м, 1H), 4,65 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 4,62 – 4,34 (м, 5H), 2,74 (дт, J = 14,7, 6,9 Гц, 1H), 2,43 (ддд, J = 15,5, 10,4, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 27: (S)-2-(4-(6-((5-бром-4-метилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-бром-4-метилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,3, 4,1 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,40 (дт, J = 11,3, 8,0 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H).

**Пример 28: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,53 – 8,46 (м, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 10,9, 6,3 Гц, 1H), 7,89 – 7,73 (м, 2H), 7,67 – 7,53 (м, 2H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J = 8,9, 6,8, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,88 (тд, J = 6,9, 1,4 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 3H), 4,76 – 4,65 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,73 – 2,50 (м, 1H).

**Пример 29: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(имидазо[1,2-a]пиримидин-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(имидазо[1,2-a]пиримидин-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,16 (дд, J = 6,8, 1,8 Гц, 1H), 8,98 (дд, J = 4,4, 1,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,6, 6,3 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 6,8, 4,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,26 (тт, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 5,00 – 4,92 (м, 1H), 4,84 – 4,64 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,87 (ддд, J = 14,1, 9,7, 6,9 Гц, 1H), 2,69 – 2,46 (м, 1H).

**Пример 30: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(имидазо[1,2-a]пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(имидазо[1,2-a]пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (дт, J = 6,8,

1,2 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,05 – 7,84 (м, 4H), 7,75 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,81 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,5 Гц, 1H), 4,99 – 4,91 (м, 1H), 4,85 – 4,61 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,86 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,56 (ддт, J = 11,6, 9,1, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 31: (S)-2-(4-(6-((6-цианоимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-цианоимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,24 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 8,58 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,29 – 8,12 (м, 2H), 7,97 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,77 (м, 2H), 7,74 (дд, J = 9,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,80 – 5,68 (м, 2H), 5,26 (тд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 3H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,99 – 2,80 (м, 1H), 2,59 (ддт, J = 11,6, 9,1, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 32: (S)-2-(4-(6-((6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,99 (дд, J = 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,04 – 7,93 (м, 2H), 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,83 – 5,71 (м, 2H), 5,26 (кд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 5,02 – 4,92 (м, 1H), 4,84 – 4,62 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,87 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,57 (ддт, J = 11,5, 9,0, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 33: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(имидазо[1,2-a]пиразин-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(имидазо[1,2-a]пиразин-2-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,09 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,57 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,31 – 8,20 (м, 2H), 8,08 – 7,92 (м, 2H), 7,90 – 7,76 (м, 2H), 7,61 (дд,

J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,45 – 7,36 (м, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,27 (тд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,4, 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 2H), 4,71 (тд, J = 8,2, 6,2 Гц, 1H), 4,66 – 4,59 (м, 1H), 4,56 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,59 (ддт, J = 11,7, 9,2, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 34: (S)-2-(4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-(бензо[d]тиазол-2-илметокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,46 (т, J = 0,9 Гц, 1H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 10,8, 6,8 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,59 (м, 1H), 7,51 (ддд, J = 8,3, 7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,43 (ддд, J = 8,3, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,29 – 5,16 (м, 1H), 4,88 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,61 (м, 4H), 4,50 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,90 – 2,76 (м, 1H), 2,66 – 2,45 (м, 1H).

**Пример 35: (S)-2-(4-(6-((5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,44 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 9,7, 5,8 Гц, 2H), 7,78 (с, 2H), 7,73 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,27 – 5,12 (м, 1H), 4,85 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,77 – 4,57 (м, 4H), 4,50 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,76 (м, 1H), 2,64 – 2,46 (м, 1H).

**Пример 36: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 2H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,38 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,72 (дддд, J = 14,2, 11,2, 6,5, 4,1 Гц, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,2, 9,0, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 37: (S)-2-(4-(6-((5-(цианометил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(цианометил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,90 – 7,75 (м, 2H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,45 (м, 2H), 4,45 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H).1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 10,6, 6,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,80 (м, 2H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,14 – 5,05 (м, 1H), 4,81 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,72 – 4,63 (м, 1H), 4,64 – 4,46 (м, 3H), 4,38 (дт, J = 8,9, 5,8 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 2,80 – 2,69 (м, 1H), 2,46 – 2,34 (м, 1H).

**Пример 38: (S)-2-(4-(6-((5-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,76 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,45 (м, 2H), 4,45 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,72 (дтд, J = 11,2, 8,2, 6,2 Гц, 1H), 2,40 (ддд, J = 11,2, 9,1, 5,5 Гц, 1H).

**Пример 39: (S)-2-(4-(6-((5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,75 (т, J =

7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,78 – 4,40 (м, 6H), 3,88 (с, 3H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,6, 9,3, 7,2 Гц, 1H), 1,83 (тт, J = 8,4, 5,0 Гц, 1H), 1,06 – 0,93 (м, 2H), 0,72 – 0,58 (м, 2H).

**Пример 40: (S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,55 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 – 7,72 (м, 2H), 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,51 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,44 (м, 3H), 4,44 – 4,30 (м, 3H), 2,72 (дтд, J = 11,3, 8,2, 6,3 Гц, 1H), 2,47 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 41: (S)-2-(4-(6-((6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)-4-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)-4-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,54 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,86 – 7,75 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,1, 3,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,39 (м, 5H), 4,07 (с, 3H), 2,80 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,2 Гц, 1H), 1,68 – 1,52 (м, 2H), 1,44 – 1,36 (м, 2H).

**Пример 42: (S)-2-(4-(6-((6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)-4-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)-4-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,53 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,70 (м, 3H),

7,65 (дд, J = 11,2, 1,2 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,15 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,66 – 4,47 (м, 5H), 4,43 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 2,78 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,56 – 2,33 (м, 1H), 1,76 – 1,48 (м, 2H), 1,47 – 1,32 (м, 2H).

**Пример 43: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,84 – 8,72 (м, 2H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 – 8,02 (м, 2H), 7,97 – 7,86 (м, 1H), 7,86 – 7,76 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,79 – 2,65 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 44: (S)-2-(4-(6-((6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. s1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,73 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 8,2, 4,2 Гц, 2H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,1, 3,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,72 (дк, J = 12,1, 8,4 Гц, 1H), 2,48 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 45: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-метокси-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-метокси-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,76 (к, J = 4,7 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,92 – 7,76 (м,

3H), 7,69 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,81 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,77 – 2,66 (м, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,2, 8,8, 6,9 Гц, 1H).

**Пример 46: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (д, J = 19,7 Гц, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,77 (м, 2H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,12 – 5,04 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,64 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 4,7 Гц, 3H), 2,78 – 2,64 (м, 1H), 2,44 – 2,28 (м, 1H).

**Пример 259: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-((3'-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фтор-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-((3'-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фтор-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточных соединений **I-1184** и 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 617,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,40 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,12 – 6,92 (м, 4H), 5,40 (с, 2H), 4,93 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,56 (к, J = 7,4 Гц, 3H), 4,52 – 4,41 (м, 3H), 3,96 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,47 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).

**Пример 297: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту

получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-1134** и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 600,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,16 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,75 – 7,57 (м, 3H), 7,21 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 5,18 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,39 (м, 5H), 2,76 (с, 4H), 2,65 – 2,41 (м, 1H).

**Пример 298: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(метоксиметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(метоксиметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-9** и 2-(хлорметил)-5-(метоксиметил)-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 594,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,55 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 4H), 4,77 – 4,65 (м, 2H), 4,54 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,87 (дтд, J = 11,6, 8,2, 6,2 Гц, 1H), 2,58 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 299: (S)-2-(4-(6-((5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-9** и 2-(хлорметил)-5-этил-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 578,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 3H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,12 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,58 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 1,38 (т, J = 7,6 Гц, 3H).

**Пример 307: (S)-2-(4-(6-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-9** и 2-(хлорметил)-5-циклопропил-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 590,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 3H), 4,75 – 4,63 (м, 1H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,88 (дтд, J = 11,6, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,59 (ддт, J = 11,7, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 2,45 (тт, J = 8,3, 4,9 Гц, 1H), 1,33 – 1,19 (м, 2H), 1,07 (дт, J = 7,2, 4,5 Гц, 2H).

**Пример 308: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-9** и 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 564,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,55 (м, 1H), 7,41 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,27 (дт, J = 7,4, 3,7 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 2H), 4,74 – 4,62 (м, 1H), 4,55 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,95 – 2,80 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,59 (ддт, J = 11,6, 9,1, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 309: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 32, с использованием промежуточного соединения **I-1127** и **I-1134**. ЭР/МС m/z: 468,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,22 – 8,10 (м, 2H), 7,91 (дд, J = 10,2, 8,2 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,57 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,61 (м, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,72 (дт, J = 16,1, 7,7 Гц, 1H), 2,37 (дд, J = 18,9, 8,9 Гц, 1H), 2,13 (т, J = 18,7 Гц, 3H).

**Пример 310: (S)-2-(4-(6-((5-циано-3-фтортиофен-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-циано-3-фтортиофен-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-1127** и **I-1134**. ЭР/МС m/z: 468,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91 (ддд, J = 18,4, 10,3, 7,3 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 4,52 (к, J = 16,7 Гц, 3H), 4,43 – 4,29 (м, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,37 (дд, J = 19,7, 9,7 Гц, 1H).

**Пример 311: (S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-1134** и 5-хлор-2-(хлорметил)тиазола. ЭР/МС m/z: 620,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 3H), 7,64 – 7,57 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,72 – 4,60 (м, 1H), 4,51 (к, J = 16,9 Гц, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (к, J = 9,3, 8,3 Гц, 1H).

**Пример 312: (S)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-9** и 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 612,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,01 – 7,89 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,0, 3,7 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц,

1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,61 – 4,43 (м, 5H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,71 (ддт, J = 13,6, 10,2, 5,1 Гц, 1H), 2,44 – 2,33 (м, 1H), 1,36 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

**Пример 314: (S)-2-(4-(6-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-15** и 5-хлор-2-(хлорметил)тиофена. ЭР/МС m/z: 600,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,14 – 5,02 (м, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,63 (м, 1H), 4,53 (к, J = 17,0 Гц, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 6,0 Гц, 1H), 2,78 – 2,66 (м, 1H), 2,45 – 2,32 (м, 1H).

**Пример 317: (S)-2-(4-(6-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-9** и 5-хлор-2-(хлорметил)тиофена. ЭР/МС m/z: 582,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,13 – 5,01 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,69 – 4,60 (м, 1H), 4,60 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,80 – 2,69 (м, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H).

**Пример 318: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-1127** и **I-15**. ЭР/МС m/z: 631,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,22 – 8,08 (м, 2H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,59

(дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 11,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,07 (тд, J = 8,0, 5,4 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,61 (м, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,80 – 2,69 (м, 1H), 2,39 (к, J = 10,1, 8,7 Гц, 1H), 2,12 (т, J = 18,7 Гц, 3H).

**Пример 319: (S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-15** и 5-хлор-2-(хлорметил)тиазола. ЭР/МС m/z: 601,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,09 (с, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 3H), 7,59 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 11,5, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,60 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,38 (ддт, J = 16,5, 13,3, 4,9 Гц, 1H).

**Пример 324: (S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-15** и **I-36**. ЭР/МС m/z: 617,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,17 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,65 – 7,58 (м, 1H), 7,57 – 7,23 (м, 3H), 7,04 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,43 – 2,33 (м, 1H).

**Пример 327: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метилтиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-9** и 2-(хлорметил)5-метилтиазола. ЭР/МС m/z: 563,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (с, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56

(д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,67 (м, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 4H).

**Пример 332: (S)-2-(4-(6-((5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-9** и **I-1392**. ЭР/МС m/z: 589,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,19 – 4,93 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,85 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,80 – 2,66 (м, 3H), 2,47 – 2,29 (м, 3H).

**Пример 354: (S)-2-(4-(6-((2,4-диметилтиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((2,4-диметилтиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-9** и 5-(хлорметил)-2,4-диметилтиазола. ЭР/МС m/z: 577,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,59 – 4,47 (м, 1H), 4,46 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,73 (ддд, J = 11,5, 8,4, 6,2 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,46 – 2,38 (м, 1H), 2,37 (с, 3H).

**Пример 374: (S)-2-(4-(6-((6-карбамоилпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-карбамоилпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-9** и 2-

(бромметил)-6-цианопиридина. ЭР/МС m/z: 586,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,01 – 7,90 (м, 2H), 7,82 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74 – 7,60 (м, 3H), 7,56 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,29 – 5,09 (м, 1H), 4,71 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,67 – 4,37 (м, 5H), 2,86 – 2,63 (м, 1H), 2,49 (т, J = 9,8 Гц, 1H).

**Пример 389: (S)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-2-((2,4',5-трифтор-3'-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-2-((2,4',5-трифтор-3'-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-1279** и 2-(хлорметил)-5-метокси-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 615,7 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,56 – 7,48 (м, 2H), 7,44 – 7,35 (м, 2H), 7,32 – 7,23 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 2,79 – 2,64 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 397: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточного соединения **I-1327** и 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 622,8 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,89 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,11 – 7,90 (м, 2H), 7,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,74 – 7,62 (м, 2H), 7,56 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,12 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 25,0, 2,1 Гц, 2H), 4,61 – 4,45 (м, 3H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,72 (с, 3H).

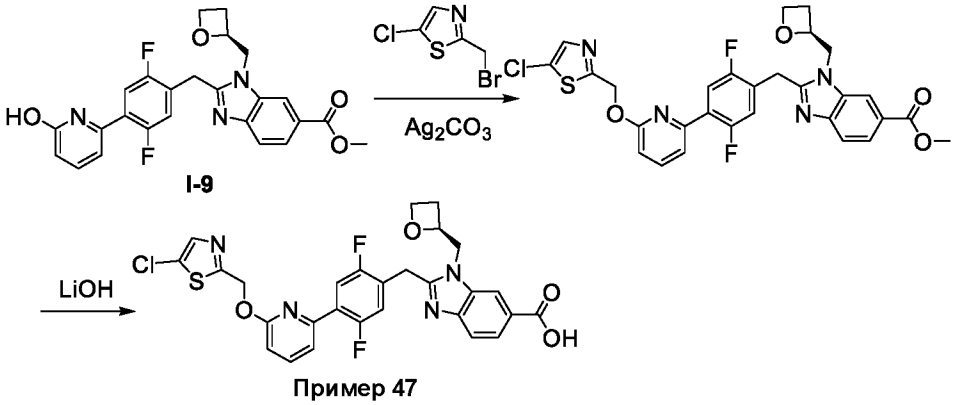
**Пример 401: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2-фтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2-фтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую

кислоту получали способом, описанным в процедуре 1, с использованием промежуточных соединений **I-1328** и 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 590,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,92 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,11 – 7,97 (м, 2H), 7,93 – 7,76 (м, 2H), 7,72 – 7,50 (м, 2H), 6,91 (дд, J = 8,2, 5,1 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,15 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,80 – 4,71 (м, 2H), 4,64 (дд, J = 11,7, 1,4 Гц, 1H), 4,51 (дд, J = 11,7, 6,7 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,08 – 3,93 (м, 1H), 3,83 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 0,73 (с, 3H).

**Пример 47: (S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Процедура 2**




Пример 47

**Метил(S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** К раствору метил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли 2-(бромметил)-5-хлортиазол (69 мг, 0,32 ммоль) и карбонат серебра (89 мг, 0,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит, фильтр промывали EtOAc (10 мл) и фильтрат затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС: 597,1 ($M+H^+$).

**(S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 47):** Метил(S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат(76 мг, 0,13 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,8 мл) и добавляли водный гидроксид лития (1,0 М, 0,38 мл, 0,38 ммоль).

Смесь нагревали до 100°C в течение 4 минут, затем охлаждали до КТ и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: градиент MeCN/вода с 0,1% ТФУ), который затем разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (5 x20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением **пример 47** в виде свободного основания. ЭР/МС: 583,3 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,83 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,55 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,83 – 2,64 (м, 1H), 2,47 – 2,32 (м, 1H).

**Пример 48: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 10,4, 6,3 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,55 – 7,44 (м, 2H), 7,17 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,2, 2,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,67 – 4,54 (м, 3H), 4,51 (с, 1H), 4,46 – 4,38 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 2,78 (дтд, J = 11,5, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,48 (ддт, J = 11,5, 9,3, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 49: (S)-2-(4-(6-((5-хлор-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-хлор-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,02 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,65 – 7,56 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,76 (с, 1H), 5,07 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,67 – 4,59 (м, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,44 – 2,34 (м, 1H).

**Пример 50: (S)-2-(4-(6-((2-хлортиазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((2-хлортиазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,85 (м, 4H), 7,74 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,09 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,83 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,64 – 4,54 (м, 2H), 4,52 – 4,48 (м, 1H), 4,38 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,41 (ддт, J = 11,2, 8,9, 6,9 Гц, 1H).

**Пример 51: (S)-2-(4-(6-((5-бром-4-фтортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-бром-4-фтортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,31 – 7,21 (м, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,47 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 52: (S)-2-(4-(6-((5-циано-3-фтортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-циано-3-фтортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 10,6, 6,6 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,43 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтд, J = 11,2, 8,2, 6,2 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 6,9 Гц, 1H).

**Пример 53: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали

способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,51 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,1, 2,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,77 – 2,68 (м, 1H), 2,44 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 54: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,75 (м, 2H), 7,66 – 7,53 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтд, J = 10,8, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,3, 9,0, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 55: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(трифторметил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(трифторметил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 – 8,18 (м, 2H), 7,95 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтд, J = 11,0, 8,1, 6,2 Гц, 1H), 2,48 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 56: (S)-2-(4-(6-((5-(2,2-дифторэтокси)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(2,2-дифторэтокси)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,28

(с, 1H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,29 (тт, J = 54,6, 3,3 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,16 (тд, J = 16,0, 3,3 Гц, 2H), 2,72 (дтд, J = 11,3, 8,3, 6,4 Гц, 1H), 2,44 – 2,28 (м, 1H).

**Пример 57: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(2,2,2-трифторэтокси)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(2,2,2-трифторэтокси)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,58 (м, 3H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,69 (м, 1H), 2,40 (к, J = 10,2, 8,8 Гц, 1H).

**Пример 58: (S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,17 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,57 (м, 2H), 7,57 – 7,22 (м, 2H), 7,04 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,63 (м, 1H), 2,40 (ддд, J = 10,4, 8,4, 5,2 Гц, 1H).

**Пример 59: (S)-2-(4-(6-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,60 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,9, 5,4 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 60: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 – 7,74 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 10,8, 8,1 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (ддт, J = 13,8, 10,7, 5,3 Гц, 1H), 2,47 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 61: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)фуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,23 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 – 7,89 (м, 2H), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 3,4, 1,4 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,21 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,78 – 4,32 (м, 7H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,0, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 62: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,68 (м, 4H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 7,28 – 7,09 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,64 (м, 4H), 4,54 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,98 – 2,76 (м, 1H), 2,68 – 2,41 (м, 1H).

**Пример 63: (S)-2-(4-(6-((5-циклопропилоксазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-циклопропилоксазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,69 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,64 (м, 4H), 4,55 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дтд, J = 14,1, 8,1, 6,7, 4,1 Гц, 1H), 2,58 (ддт, J = 9,1, 7,2, 2,0 Гц, 1H), 1,95 (тд, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 0,94 (дт, J = 8,5, 3,3 Гц, 2H), 0,81 – 0,65 (м, 2H). **Пример 64: (S)-2-(4-(6-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,74 (м, 2H), 7,68 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,44 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,18 (т, J = 3,9 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 4H), 4,64 – 4,48 (м, 4H), 2,96 – 2,77 (м, 1H), 2,67 – 2,45 (м, 1H).

**Пример 65: (S)-2-(4-(6-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,79 (дт, J = 7,9, 3,6 Гц, 2H), 7,60 – 7,48 (м, 1H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,27 (дт, J = 7,3, 3,7 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,90 – 4,77 (м, 3H), 4,70 (тд, J = 8,0, 6,4 Гц, 1H), 4,56 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,89 (к, J = 7,0 Гц, 3H), 2,61 (г, J = 7,3 Гц, 3H).

**Пример 66: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,90 – 7,67 (м, 3H), 7,65 – 7,47 (м, 1H), 7,38 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,35 – 5,17 (м, 1H), 5,08 – 4,92 (м, 3H), 4,86 – 4,78 (м, 3H), 4,78 – 4,64 (м, 1H), 4,63 – 4,47 (м, 1H), 3,04 – 2,74 (м, 1H), 2,59 (с, 1H).

**Пример 67: (S)-2-(4-(6-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,22 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,03 – 7,93 (м, 1H), 7,87 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,3, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,65 (м, 3H), 4,55 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 3,12 (к, J = 8,8, 7,4 Гц, 1H), 2,96 – 2,77 (м, 1H), 2,69 – 2,46 (м, 1H), 2,35 – 2,04 (м, 2H),  1,17 (дт, J = 7,2, 3,4 Гц, 2H), 1,07 (п, J = 4,6 Гц, 2H.

**Пример 68: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 – 8,53 (м, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 10,9, 6,4 Гц, 1H), 7,88 – 7,70 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,94 – 6,80 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 5,01 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,87 – 4,65 (м, 4H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,88 (ддт, J = 10,2, 5,5, 2,8 Гц, 1H), 2,68 – 2,47 (м, 1H).

**Пример 69: (S)-2-(4-(6-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,12 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,84 – 7,67 (м, 2H), 7,47 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,35 – 7,08 (м, 2H), 6,80 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,14 – 5,01 (м, 1H), 4,81 – 4,52 (м, 5H), 4,47 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,11 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,90 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,76 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,0 Гц, 1H), 2,69 – 2,55 (м, 2H), 2,47 (ддт, J = 11,6, 9,2, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 70: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,62 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,85 – 7,73 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,28 (кд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 5,04 (дд, J = 15,4, 7,6 Гц, 1H), 4,88 – 4,80 (м, 3H), 4,71 (ддд, J = 8,5, 7,4, 5,9 Гц, 1H), 4,56 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,89 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,81 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,60 (ддт, J = 11,6, 9,2, 7,2 Гц, 1H), 2,14 – 2,00 (м, 2H), 1,93 – 1,79 (м, 2H).

**Пример 71: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,55 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 10,9, 6,3 Гц, 1H), 7,89 – 7,66 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,63 (м, 4H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 2,87 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,67 – 2,45 (м, 1H).

**Пример 72: (S)-2-(4-(6-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,72 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,28 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 2H), 4,71 (ддд, J = 8,4, 7,4, 5,9 Гц, 1H), 4,56 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,98 – 2,77 (м, 1H), 2,69 – 2,50 (м, 1H), 2,29 (с, 3H).

**Пример 73: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,71 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,88 – 4,64 (м, 4H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,88 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,72 (дд, J = 7,9, 6,3 Гц, 2H), 2,64 – 2,42 (м, 5H).

**Пример 74: (S)-2-(4-(6-((5,5-дифтор-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5,5-дифтор-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,63 – 8,52 (м, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,69 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,66 (м, 4H), 4,63 – 4,46 (м, 3H), 3,53 (тд, J = 13,9, 0,8 Гц, 2H), 2,88 (дтд, J = 11,6, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,58 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 75: (S)-2-(4-(6-((4',6'-дигидроспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[1,2-b]пиразол]-2'-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4',6'-дигидроспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[1,2-b]пиразол]-2'-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,85 – 7,69 (м, 2H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,27 (тд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 5,08 – 4,98 (м, 1H), 4,92 – 4,77 (м, 3H), 4,70 (тд, J = 8,1, 6,1 Гц, 1H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 2,97 – 2,76 (м, 3H), 2,58 (ддт, J = 11,6, 9,2, 7,1 Гц, 1H), 0,95 – 0,68 (м, 4H).

**Пример 76: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-1-этил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-1-этил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,67 (м, 3H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 5,05 – 4,96 (м, 1H), 4,90 – 4,66 (м, 4H), 4,55 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 4,16 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 2,99 – 2,76 (м, 1H), 2,70 – 2,47 (м, 1H), 1,44 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

**Пример 77: (S)-2-(4-(6-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,67 (м, 2H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,46 – 7,29 (м, 2H), 6,85 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,90 – 4,76 (м, 3H), 4,71 (тд, J = 8,1, 6,1 Гц, 1H), 4,56 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,89 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,59 (ддт, J = 11,6, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 2,10 (с, 3H).

**Пример 78: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,54 (д,

J = 1,3 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,73 (м, 2H), 7,69 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 5,00 – 4,94 (м, 1H), 4,79 – 4,65 (м, 3H), 4,61 – 4,44 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,87 (ддд, J = 10,3, 5,7, 2,7 Гц, 1H), 2,67 – 2,43 (м, 1H).

**Пример 379: (S)-2-(4-(6-((3-хлор-5-((1-метилциклопропил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((3-хлор-5-((1-метилциклопропил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2, с использованием промежуточного соединения **I-1250** и **I-15**. ЭР/МС m/z: 673,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,39 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 – 7,61 (м, 2H), 7,53 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,18 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,73 – 4,38 (м, 7H), 2,78 (п, J = 7,5 Гц, 1H), 2,55 – 2,43 (м, 1H).

**Пример 380: (S)-2-(4-(6-((3-хлор-5-((1-(фторметил)циклопропил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((3-хлор-5-((1-(фторметил)циклопропил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2, с использованием промежуточного соединения **I-1251** и **I-15**. ЭР/МС m/z: 691,9 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,79 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 – 7,61 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,17 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,77 – 4,25 (м, 7H), 2,78 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 2,48 (п, J = 8,0 Гц, 1H).

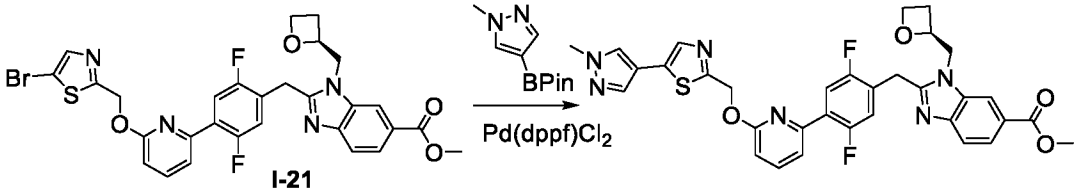
**Пример 381: (S)-2-(4-(6-((3-хлор-5-((1-(дифторметил)циклопропил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

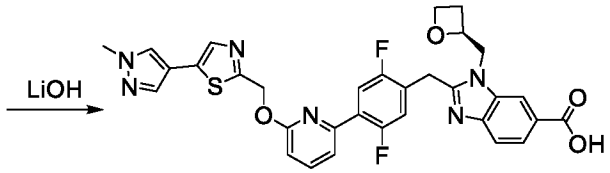
(S)-2-(4-(6-((3-хлор-5-((1-(дифторметил)циклопропил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 2, с

использованием промежуточного соединения **I-1252** и **I-15**. ЭР/МС m/z: 709,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,96 – 7,78 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,76 – 4,27 (м, 5H).

**Пример 79: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-(1-метилпиразол-4-ил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 3**




Пример 79

**Метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-(1-метилпиразол-4-ил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** К суспензии метил-2-[[4-[6-[(5-бромтиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата **I-21** (50 мг, 0,078 ммоль), (1-метилпиразол-4-ил)бороновой кислоты (12 мг, 0,10 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (12 мг, 0,0016 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли водный раствор карбоната натрия (0,13 мл, 0,2 ммоль). Полученный раствор дегазировали барботированием аргоном в течение 1 мин, герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 2 ч. По завершении смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС: 643,2 (M+1).

**2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-(1-метилпиразол-4-ил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 79):** Метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-(1-метилпиразол-4-ил)тиазол-2-

ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (35 мг, 0,055 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,4 мл) с последующим добавлением водного гидроксида лития (0,3 М, 0,55 мл, 0,16 ммоль). Смесь нагревали до 100°С в течение 4 минут, затем охлаждали до КТ и разбавляли 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: градиент MeCN/вода с 0,1% ТФУ), который затем разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (5 x20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением **примера 79** в виде свободной основной формы. ЭР/МС: 629,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,71 (дтд, J = 11,2, 8,1, 6,3 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,3, 9,1, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 80: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,87 – 7,80 (м, 3H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,56 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 5,19 (тд, J = 7,4, 4,8 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 6,9 Гц, 5H), 4,73 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,40 (м, 6H), 2,89 – 2,69 (м, 1H), 2,59 – 2,39 (м, 1H).

**Пример 81: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-(трифторметил)изотиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-(трифторметил)изотиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H),

6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,27 – 5,12 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,39 (м, 5H), 2,94 – 2,71 (м, 1H), 2,60 – 2,38 (м, 1H).

**Пример 82: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1'-метил-1'H-[1,4'-бипиразол]-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1'-метил-1'H-[1,4'-бипиразол]-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,05 – 7,94 (м, 3H), 7,91 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,77 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,0, 2,5 Гц, 1H), 4,83 – 4,34 (м, 7H), 3,91 (с, 3H), 2,96 – 2,63 (м, 1H), 2,63 – 2,32 (м, 1H).

**Пример 83: (S)-2-(4-(6-((1'-(дифторметил)-1'H-[1,4'-бипиразол]-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1'-(дифторметил)-1'H-[1,4'-бипиразол]-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,48 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,02 – 7,93 (м, 2H), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,70 – 7,64 (м, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 59,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,1, 3,6 Гц, 1H), 4,79 – 4,33 (м, 7H), 2,80 (дтд, J = 11,3, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 84: (S)-2-(4-(6-((5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,68 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 – 7,89 (м, 2H), 7,85 – 7,79 (м, 1H), 7,74 (д, J = 44,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H),

4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,71 (дтд, J = 11,3, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,6, 9,3, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 85: (S)-2-(4-(6-((5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,68 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 – 7,64 (м, 4H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,06 (дт, J = 9,5, 4,7 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 15,6, 6,8 Гц, 1H), 4,61 – 4,38 (м, 4H), 4,34 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,75 – 2,64 (м, 1H), 2,41 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 86: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,72 (ддт, J = 14,4, 11,4, 7,1 Гц, 1H), 2,46 – 2,29 (м, 1H).

**Пример 87: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96 – 7,86 (м, 3H), 7,75 (с, 1H), 7,58 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 8,2, 5,7 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65

(дд, J = 15,7, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,76 – 2,65 (м, 1H), 2,47 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 88: (S)-2-(4-(6-((5-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (к, J = 7,3, 6,8 Гц, 3H), 7,83 – 7,73 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 10,7, 7,3 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,14 – 4,99 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,88 – 2,61 (м, 1H), 2,46 – 2,28 (м, 1H), 1,24 (тд, J = 8,1, 7,6, 4,1 Гц, 1H), 0,58 – 0,45 (м, 2H), 0,36 (дт, J = 6,3, 4,4 Гц, 2H).

**Пример 89: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,54 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,57 (м, 1H), 4,56 – 4,39 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,78 – 2,62 (м, 1H), 2,40 (к, J = 10,2, 8,9 Гц, 1H).

**Пример 90: (S)-2-(4-(6-((5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6,

6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,15 – 4,98 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,72 (тт, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 16,2, 8,5 Гц, 1H), 2,40 (к, J = 10,3, 8,7 Гц, 1H), 1,05 (дк, J = 6,0, 3,9 Гц, 2H), 1,02 – 0,92 (м, 2H).

**Пример 91: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,43 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,54 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,57 – 4,39 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,82 – 2,66 (м, 1H), 2,40 (к, J = 10,1, 8,6 Гц, 1H).

**Пример 92: (S)-2-(4-(6-((5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 – 7,69 (м, 4H), 7,60 (тд, J = 5,6, 5,2, 2,9 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,62 (м, 1H), 2,38 (ддт, J = 17,1, 9,2, 4,3 Гц, 1H).

**Пример 93: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(оксазол-5-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(оксазол-5-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 3H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H),

5,83 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 9,6, 6,8 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,76 – 2,68 (м, 1H), 2,40 (к, J = 10,6, 9,2 Гц, 1H).

**Пример 94: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,52 (м, 2H), 7,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,06 (дд, J = 8,1, 5,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,67 – 4,57 (м, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,73 (дт, J = 11,5, 7,8 Гц, 1H), 2,44 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 95: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(изотиазол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(изотиазол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,29 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,26 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 7,97 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,55 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 2,37 (дд, J = 19,4, 10,0 Гц, 1H).

**Пример 96: (S)-2-(4-(6-((5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,52 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96 – 7,88 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,52 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,80 (тт,

J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,63 (м, 1H), 2,44 – 2,31 (м, 1H), 1,10 (к, J = 4,0 Гц, 2H), 1,04 – 0,94 (м, 2H).

**Пример 97: (R)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(R)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,82 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,61 – 4,49 (м, 2H), 4,49 – 4,32 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 98: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 – 7,83 (м, 3H), 7,76 (с, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,15 – 4,97 (м, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,81 – 2,62 (м, 1H), 2,44 – 2,29 (м, 1H).

**Пример 99: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,92 – 7,83 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,63 – 7,55 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц,

1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,72 (ддт, J = 14,0, 11,3, 6,9 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 8,9, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 100: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(изотиазол-5-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(изотиазол-5-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,58 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,62 – 7,55 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,64 (м, 1H), 2,39 (ддд, J = 17,9, 12,2, 8,3 Гц, 1H).

**Пример 101: (S)-2-(4-(6-([5,5'-битиазол]-2-илметокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-([5,5'-битиазол]-2-илметокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 2H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (тд, J = 6,3, 5,7, 3,1 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,56 – 4,39 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,34 (м, 1H).

**Пример 102: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 – 7,85 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,52 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,07 (дд, J = 7,2, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,56 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,78 – 2,68 (м, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 1H).

**Пример 103: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,00 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,1, 6,3 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,15 – 4,99 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 6,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,78 – 2,68 (м, 1H), 2,44 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 104: (R)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(R)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 – 7,86 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,53 (м, 3H), 7,38 (дд, J = 11,7, 6,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,07 (тд, J = 7,3, 4,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,80 – 2,64 (м, 1H), 2,42 (с, 4H).

**Пример 105: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(пиримидин-5-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(пиримидин-5-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,11 (с, 1H), 8,99 (с, 2H), 8,42 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 11,1, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,22 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,83 (дд, J = 15,6, 7,4 Гц, 1H), 4,72 – 4,60 (м, 3H), 4,51 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,85 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,62 – 2,47 (м, 1H).

**Пример 106: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(пиразин-2-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(пиразин-2-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,05 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,56 (дд, J = 2,6, 1,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 2,2 Гц, 2H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,22 (к, J = 6,2, 5,7 Гц, 1H), 4,82 (дд, J = 15,5, 7,4 Гц, 1H), 4,74 – 4,60 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,98 – 2,75 (м, 1H), 2,53 (дк, J = 11,3, 7,4 Гц, 1H).

**Пример 107: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,53 (с, 1H), 8,50 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,93 – 7,81 (м, 3H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 13,0, 6,8 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,24 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 5,01 – 4,89 (м, 1H), 4,83 – 4,71 (м, 3H), 4,67 (дд, J = 13,2, 6,5 Гц, 1H), 4,51 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,96 – 2,77 (м, 1H), 2,71 – 2,50 (м, 1H).

**Пример 108: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(пиридин-3-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(пиридин-3-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,92 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,66 – 8,59 (м, 1H), 8,56 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,29 (дт, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 (тд, J = 8,1, 7,5, 3,3 Гц, 2H), 7,37 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,25 (тд, J = 7,2, 2,3 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,62 (м, 4H), 4,53 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,78 (м, 1H), 2,67 – 2,48 (м, 1H).

**Пример 109: (S)-2-(4-(6-((1',2-диметил-1'H,2H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1',2-диметил-1'H,2H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 6,9 Гц, 1H).

**Пример 110: (S)-2-(4-(6-((1'-(дифторметил)-2-метил-1'H,2H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1'-(дифторметил)-2-метил-1'H,2H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,66 (с, 1H), 8,24 – 8,14 (м, 2H), 8,04 – 7,92 (м, 1H), 7,90 – 7,75 (м, 3H), 7,59 – 7,47 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,45 (м, 2H), 4,44 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,40 (дк, J = 11,1, 7,3 Гц, 1H).

**Пример 331: (S)-2-(4-(6-((5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3, с использованием промежуточного соединения I-1391 и 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола. ЭР/МС m/z: 661,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,67 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,01 – 7,66 (м, 3H), 7,58 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,35 – 7,21 (м, 3H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,05 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 4,54 – 4,28 (м, 4H), 2,77 – 2,69 (м, 1H), 2,40 (к, J = 10,3, 8,8 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H).

**Пример 355: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3, с использованием промежуточного соединения **I-1096** и (1-метилпиразол-4-ил)бороновой кислоты. ЭР/МС m/z: 629,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,85 (м, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 17,7, 7,8 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 15,8 Гц, 3H), 5,08 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,59 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,72 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 2,40 (к, J = 8,7 Гц, 1H), 1,36 – 1,22 (м, 3H).

**Пример 382: (R)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(R)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3, с использованием промежуточного соединения **I-21** и 4,4,5,5-тетраметил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,2-диоксаборолана. ЭР/МС m/z: 693,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18 (д, J = 16,9 Гц, 2H), 7,96 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 1H), 7,86 – 7,78 (м, 3H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,21 (дт, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 4,74 – 4,53 (м, 4H), 4,51 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,48 – 4,36 (м, 1H), 2,78 (дт, J = 16,1, 7,7 Гц, 1H), 2,50 (к, J = 9,5, 8,7 Гц, 1H).

**Пример 383: (S)-2-(4-(6-((5-(4-цианофенил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(4-цианофенил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3, с использованием промежуточного соединения **I-21** и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила. ЭР/МС m/z: 650,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,74 (м, 6H), 7,59 (дд, J = 13,8, 7,9 Гц, 2H), 7,14 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H),

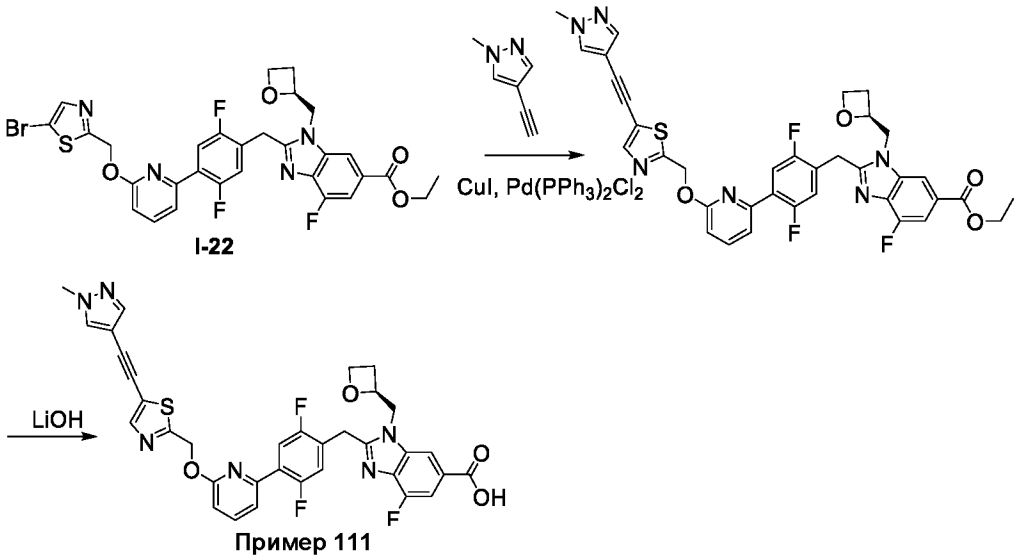
6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,30 – 5,10 (м, 1H), 4,77 – 4,36 (м, 7H), 2,78 (дк, J = 14,5, 7,6 Гц, 1H), 2,60 – 2,42 (м, 1H).

**Пример 384: (S)-2-(4-(6-((5-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 3, с использованием промежуточного соединения **I-21** и 2-(4-хлорфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. ЭР/МС m/z: 659,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,69 – 7,57 (м, 4H), 7,50 – 7,34 (м, 2H), 7,18 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,19 (тд, J = 7,9, 5,3 Гц, 1H), 4,78 – 4,34 (м, 7H), 2,77 (дт, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 2,49 (дк, J = 11,0, 7,3 Гц, 1H).

**Пример 111: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-[2-(1-метилпиразол-4-ил)этинил]тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 4**




**Этил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-[2-(1-метилпиразол-4-ил)этинил]тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** К суспензии этил-2-[[4-[6-[(5-бромтиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата **I-22** (60 мг, 0,089 ммоль), 4-этинил-1-метилпиразола (66 мг, 0,62 ммоль), йодида меди (8,5 мг, 0,0045 ммоль) и

бис(трифенилфосфин)палладия хлорида (31 мг, 0,0045 ммоль) в ДМФА (1,6 мл) добавляли диизопропиламин (0,26 мл, 1,8 ммоль). Полученный раствор дегазировали барботированием аргоном в течение 1 минуты, герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. По завершении смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент: EtOAc / гексан) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 699,0 (M+1).

**2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-[2-(1-метилпиразол-4-ил)этинил]тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 111):** Этил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-[2-(1-метилпиразол-4-ил)этинил]тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (43 мг, 0,062 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,8 мл), а затем добавляли водный гидроксид лития (1,0 М, 0,19 мл, 0,19 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 4 минут, затем охлаждали до КТ и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: градиент MeCN/вода с 0,1% ТФУ), который затем разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (5 x20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением **примера 111** в виде свободного основания. ЭР/МС: 671,0 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,45 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,71 (дтд, J = 11,0, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,38 (дддд, J = 14,4, 9,8, 8,3, 4,3 Гц, 1H).

**Пример 112: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,97 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,89 (т, J =

7,9 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 – 7,52 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,22 (к, J = 3,7 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,45 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 113: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,14 – 5,00 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,43 (м, 3H), 4,40 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,66 (м, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H), 1,60 (с, 3H).

**Пример 114: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96 – 7,90 (м, 1H), 7,88 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 7,9, 2,0 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,8 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,71 (дтд, J = 11,1, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,45 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 115: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4. 1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,80 – 4,68 (м, 3H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,39 (м, 5H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дк, J = 10,7, 7,5 Гц, 1H), 2,45 – 2,32 (м, 1H), 1,61 (с, 3H).

**Пример 116: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(тиазол-5-илэтинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(тиазол-5-илэтинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,22 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,64 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 117: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,7, 6,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,17 – 5,00 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,2, 2,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,71 (дд, J = 16,7, 8,2 Гц, 1H), 2,45 – 2,33 (м, 1H).

**Пример 118: (S)-2-(4-(6-((5-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 8,2, 2,7 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 6,9, 3,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,76 (тт, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,43 – 2,33 (м, 1H), 1,15 – 1,02 (м, 2H), 1,02 – 0,93 (м, 2H).

**Пример 316: (S)-2-(4-(6-((5-((3-цианофенил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-((3-цианофенил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1176** и 3-этинилбензонитрила. ЭР/МС m/z: 674,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,98 – 7,83 (м, 4H), 7,77 (дд, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,9, 7,2 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,55 – 4,40 (м, 3H), 4,40 – 4,27 (м, 1H), 2,77 – 2,70 (м, 1H), 2,42 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 320: (S)-2-(4-(6-((5-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **1176** и 3,3-диметилбут-1-ина. ЭР/МС m/z: 629,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,20 (с, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,89 – 7,82 (м, 2H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,50 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,07 (дд, J = 7,3, 2,7 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,6, 6,9 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,56 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,78 – 2,63 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 1H), 1,26 (с, 9H).

**Пример 321: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метилциклопропил)этинил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метилциклопропил)этинил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1177** и 1-этинил-1-метилциклопропана. ЭР/МС m/z: 628,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (с, 1H), 7,97 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,54 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,13 – 5,00 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,45 – 2,30 (м, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,08 (к, J = 4,2 Гц, 2H), 0,86 (к, J = 4,2 Гц, 2H).

**Пример 322: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((тетрагидрофуран-3-ил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((тетрагидрофуран-3-ил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1176** и 3-этинилтетрагидрофурана. ЭР/МС m/z: 643,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,88 (м, 2H), 7,85 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,0, 6,3 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,0, 3,9 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,93 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 3,80 (тд, J = 8,1, 5,9 Гц, 1H), 3,77 – 3,67 (м, 1H), 3,57 (дд, J = 8,1, 6,5 Гц, 1H), 3,30 – 3,27 (м, 1H), 2,80 – 2,66 (м, 1H), 2,40 (тт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 2,23 (ддт, J = 16,1, 8,2, 6,0 Гц, 1H), 1,92 (ддд, J = 11,9, 7,6, 6,0 Гц, 1H).

**Пример 323: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-гидроксициклобутил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-гидроксициклобутил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1176** и 1-этинилциклобутанола. ЭР/МС m/z: 643,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,2, 2,7 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 –

4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,64 (м, 1H), 2,44 – 2,28 (м, 3H), 2,19 (кд, J = 9,2, 2,6 Гц, 2H), 1,86 – 1,63 (м, 2H).

**Пример 325: (S)-2-(4-(6-((5-((4-цианофенил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-((4-цианофенил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1176** и 4-этинилбензонитрила. ЭР/МС m/z: 674,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 – 7,89 (м, 3H), 7,86 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1H), 7,80 – 7,69 (м, 3H), 7,58 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,7, 6,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,57 – 4,39 (м, 3H), 4,39 – 4,25 (м, 1H), 2,72 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H).

**Пример 326: (S)-2-(4-(6-((5-((1-(дифторметил)циклопропил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-((1-(дифторметил)циклопропил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1176** и 1-(дифторметил)-1-этинилциклопропана. ЭР/МС m/z: 663,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,22 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,99 – 5,59 (м, 3H), 5,11 – 5,01 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,73 (к, J = 7,7 Гц, 1H), 2,40 (к, J = 9,4, 8,5 Гц, 1H), 1,23 (дт, J = 5,9, 2,8 Гц, 4H).

**Пример 328: (S)-2-(4-(6-((5-(3-циано-3-метилбут-1-ин-1-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(3-циано-3-метилбут-1-ин-1-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного

соединения **I-1176** и 2,2-диметилбут-3-иннитрила. ЭР/МС m/z: 640,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,63 (м, 1H), 2,46 – 2,34 (м, 1H), 1,70 (с, 6H).;1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 – 7,78 (м, 4H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,46 – 7,33 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,07 (дт, J = 8,4, 4,3 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,4, 2,8 Гц, 1H), 4,61 – 4,44 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дк, J = 12,3, 8,9, 8,3 Гц, 1H), 2,48 – 2,34 (м, 1H), 1,39 (с, 6H).

**Пример 329: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метилциклопропил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метилциклопропил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1176** и 1-этинил-1-метилциклопропана. ЭР/МС m/z: 627,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,87 – 7,82 (м, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 9,9, 7,4 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,14 – 5,00 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,4, 2,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,45 – 2,34 (м, 1H), 1,28 (с, 3H), 0,95 (к, J = 4,0 Гц, 2H), 0,76 (к, J = 4,1 Гц, 2H).

**Пример 330: (S)-2-(4-(6-((5-((3,3-дифторциклобутил)этинил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-((3,3-дифторциклобутил)этинил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1177** и **I-1388**. ЭР/МС m/z: 664,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (с, 1H), 7,99 – 7,83 (м, 2H), 7,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,3 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 8,3, 4,1 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 15,4, 7,2 Гц, 1H), 4,62 –

4,38 (м, 4H), 4,38 – 4,29 (м, 1H), 3,06 (ддд, J = 22,9, 13,3, 9,4 Гц, 2H), 2,92 – 2,65 (м, 3H), 2,43 – 2,33 (м, 1H). Один сигнал перекрывается растворителем.

**Пример 333: (S)-2-(4-(6-((5-(циклобутилэтинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(циклобутилэтинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1176** и этинилциклобутана. ЭР/МС m/z: 627,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,52 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,13 – 4,99 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H), 2,28 (кт, J = 8,4, 2,9 Гц, 2H), 2,18 – 2,04 (м, 2H), 2,00 – 1,76 (м, 2H), 1 сигнал перекрывается растворителем.

**Пример 334: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1176** и 2-метил-2-бут-3-ин-2-ола. ЭР/МС m/z: 631,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,22 (с, 1H), 7,97 – 7,89 (м, 2H), 7,86 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,51 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,58 (с, 1H), 5,07 (тт, J = 7,2, 3,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,56 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,66 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 1H), 1,43 (с, 6H).

**Пример 335: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1176** и 1-этинил-1-(трифторметил)циклопропана. ЭР/МС

m/z: 681,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 6,9, 4,1 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,64 (м, 1H), 2,40 (дт, J = 10,7, 7,9 Гц, 1H), 1,51 – 1,33 (м, 4H).

**Пример 336: (S)-2-(4-(6-((5-((3,3-дифторциклобутил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

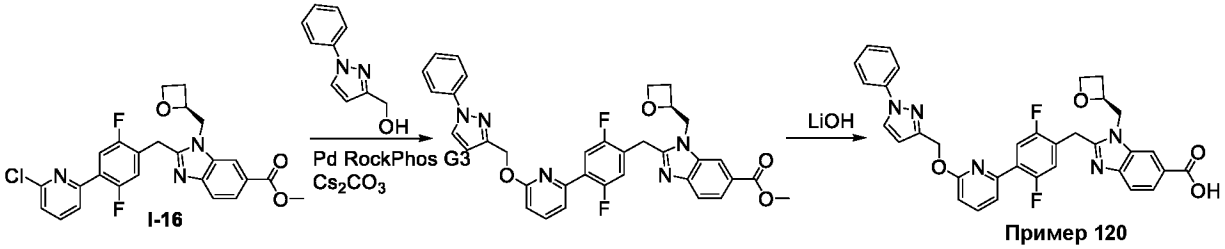
(S)-2-(4-(6-((5-((3,3-дифторциклобутил)этинил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточного соединения **I-1176** и 3-этинил-1,1-дифторциклобутана. ЭР/МС m/z: 663,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,51 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 8,3, 5,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,58 (м, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,01 (дддд, J = 14,4, 13,0, 10,6, 9,0 Гц, 2H), 2,77 – 2,64 (м, 3H), 2,40 (к, J = 10,0, 8,7 Гц, 1H).

**Пример 438: (S)-2-(4-(6-((6-((1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-((1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 4, с использованием промежуточных соединений **I-1203** и 4-этинил-1H-пиразола. ЭР/МС m/z: 633,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,69 – 8,61 (м, 1H), 8,27 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,85 – 7,78 (м, 2H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (м, 1H), 7,57 (дд, J = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (м, 1H), 7,14 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,18 (тт, J = 7,0, 3,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,49 (м, 5H), 4,49 – 4,39 (м, 1H), 2,87 – 2,72 (м, 1H), 2,48 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 120: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-фенил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Процедура 5**




**Метил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-фенил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** Суспензию метил-2-[[4-(6--хлор-2-пиридил)-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (30,0 мг, 0,0620 ммоль), (1-фенилпиразол-3-ил)метанола (16,2 мг, 0,0930 ммоль), Pd RockPhos G3 (7,00 мг, 0,00835 ммоль) и карбоната цезия (60,6 мг, 0,186 ммоль) в толуоле (1,5 мл) дегазировали Ar в течение 5 мин, затем нагревали при 100°C в течение ночи. После этого смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 622,2 ($M+H^+$).

**(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-фенил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 120):** Суспензию метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[(1-фенилпиразол-3-ил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (13,0 мг, 0,0209 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (300 ммоль/л, 0,209 мл, 0,0627 ммоль) в $CH_3CN$ (3 мл) в реакционном флаконе объемом 40 мл нагревали при 100°C в течение 6 мин. По истечении времени добавляли дополнительный раствор моногидрата гидроксида лития (0,300 М, 0,209 мл, 0,06275 ммоль), а затем нагревали смесь до завершения реакции (20 мин). После завершения реакционную смесь разводили EtOAc и солевым раствором. Затем к реакционной смеси добавляли 0,130 мл 1 М лимонной кислоты. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: $MeCN/H_2O$). Полученные фракции продукта разводили EtOAc и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **примера 120**. ЭР/МС: 608,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,04 – 7,96 (м, 2H), 7,82 – 7,73 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,51 – 7,38 (м, 2H), 7,36 – 7,25 (м, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,91 – 6,84 (м, 1H), 6,60 (д, J =

2,5 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,47 (м, 4H), 4,44 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,86 – 2,65 (м, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 121: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,64 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,97 – 7,76 (м, 6H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 7,9 Гц, 3H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,31 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,60 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,22 (д, J = 2,8 Гц, 3H).

**Пример 122: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,4, 6,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,82 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,63 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 – 7,45 (м, 3H), 7,45 – 7,26 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,59 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H).

**Пример 123: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 – 7,90 (м, 2H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,45 (дт, J = 3,8, 1,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 3,8, 1,3 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,21 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,48 (м, 4H), 4,45 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,61 – 2,41 (м, 1H).

**Пример 124: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,76 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,36 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,20 (тт, J = 7,1, 3,5 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,40 (м, 5H), 3,91 (с, 2H), 2,81 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,1, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 125: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 – 8,55 (м, 2H), 8,44 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,05 – 7,94 (м, 2H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,79 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,1, 3,7 Гц, 1H), 4,76 – 4,30 (м, 6H), 2,92 – 2,69 (м, 1H), 2,59 – 2,45 (м, 1H).

**Пример 126: (S)-2-(4-(6-((5-цианотиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-цианотиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,88 (м, 3H), 7,85 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,48 – 7,39 (м, 2H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,13 – 5,04 (м, 1H), 4,82 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,64 – 4,47 (м, 3H), 4,38 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,66 (м, 1H), 2,46 – 2,32 (м, 1H).

**Пример 127: (S)-2-(4-(6-((5-карбамоилтиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-карбамоилтиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 2H), 7,88 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,62 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,23 (д, J = 3,8 Гц, 1H),

6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,16 – 5,00 (м, 1H), 4,81 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,73 – 4,60 (м, 1H), 4,60 – 4,46 (м, 3H), 4,38 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,66 (м, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 128: (S)-2-(4-(6-((5-цианотиофен-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-цианотиофен-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,39 – 8,28 (м, 1H), 8,10 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 – 7,81 (м, 2H), 7,65 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,09 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,81 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 15,4, 2,8 Гц, 1H), 4,64 – 4,46 (м, 3H), 4,38 (дт, J = 8,8, 5,8 Гц, 1H), 2,80 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 129: (S)-2-(4-(6-((5-карбамоилтиофен-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-карбамоилтиофен-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92 – 7,81 (м, 4H), 7,78 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,5, 5,1 Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (м, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,08 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,61 (м, 1H), 4,60 – 4,43 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,69 (м, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 1H).

**Пример 130: (S)-2-(4-(6-((4-цианотиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-цианотиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,87 (м, 2H), 7,82 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,60 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,13 – 5,02 (м, 1H), 4,79 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,60 – 4,43 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,69 (м, 1H), 2,46 – 2,33 (м, 1H).

**Пример 131: (S)-2-(4-(6-((4-карбамоилтиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-карбамоилтиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,57 – 7,52 (м, 1H), 7,42 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,08 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,4, 7,2 Гц, 1H), 4,69 – 4,61 (м, 1H), 4,61 – 4,44 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 8,9, 5,8 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,45 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 266: 2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

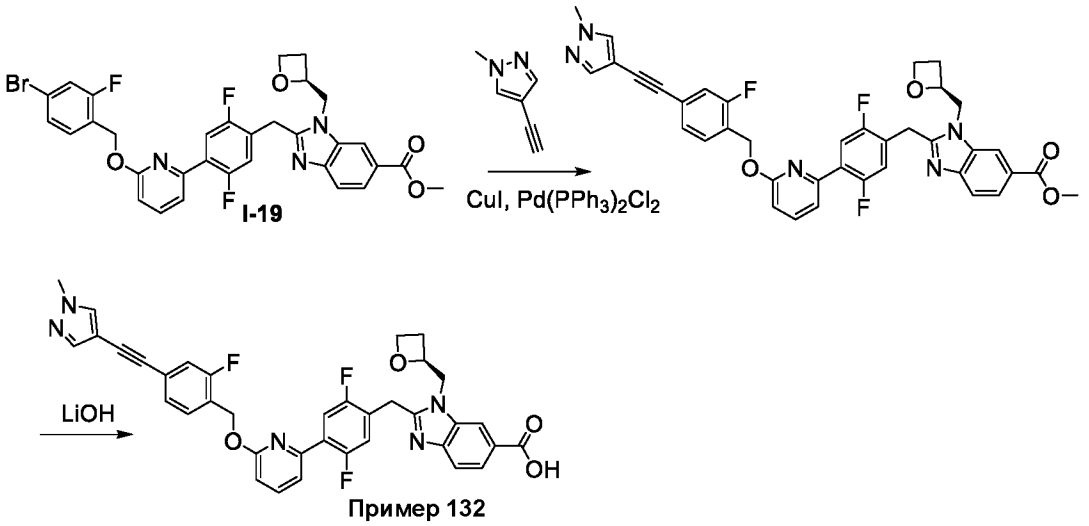
2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5, с использованием промежуточного соединения **I-1187** и 2-(хлорметил)-5-этокси-1,3,4-тиадиазола. ЭР/МС m/z: 610,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,74 (д, J = 1,8 Гц, 4H), 4,53 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 4,24 (д, J = 48,7 Гц, 2H), 1,44 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,02 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 0,90 (д, J = 5,4 Гц, 2H).

**Пример 269: 2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 5, с использованием промежуточных соединений **I-1187** и **I-1188**. ЭР/МС m/z: 614,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,58 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,75 (д, J = 1,7 Гц, 4H), 4,24 (д, J = 48,7 Гц, 2H), 1,02 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 0,90 (д, J = 5,4 Гц, 2H).

**Пример 132: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Процедура 6**




Пример 132

**Метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)этинил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** Метил-2-[[4-[6-[(4-бром-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (50 мг, 0,077 ммоль), 4-этинил-1-метилпиразол (82 мг, 0,77 ммоль), йодид меди (3 мг, 0,16 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия хлорид (11,3 мг, 0,016 ммоль) и диизопропиламин (0,11 мл, 0,8 ммоль) суспендировали в ТГФ (0,5 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом. После этого реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 ч. По истечении времени растворитель удаляли и неочищенный продукт растворяли в 1 мл ДМФА. Смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУ) с получением требуемого продукта. ЭР/МС: 678,3 (M+H+).

**(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 132):** К метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)этинил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилату (30 мг, 0,044 ммоль) добавляли 1 мл ACN и 0,4 мл 1 н гидроксида лития. Смесь нагревали до 80°C в течение 45 мин. После завершения фильтрат очищали ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN *0,1% ТФУ) с получением **примера 132**. ЭР/МС: 664,3 (M+H+). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,55

(д, J = 12,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 7,95 – 7,86 (м, 1H), 7,86 – 7,70 (м, 3H), 7,66 – 7,57 (м, 1H), 7,52 (дт, J = 12,7, 7,3 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 16,6, 9,5 Гц, 2H), 6,98 – 6,78 (м, 1H), 5,68 – 5,45 (м, 2H), 5,23 (с, 1H), 4,95 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 4,75 – 4,61 (м, 1H), 4,52 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,01 – 3,82 (м, 3H), 3,32 (п, J = 1,7 Гц, 3H), 2,84 (с, 1H), 2,55 (с, 1H).

**Пример 133: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 – 8,50 (м, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,73 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 7,29 – 7,14 (м, 2H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,38 – 5,21 (м, 1H), 4,98 (дд, J = 15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,85 – 4,63 (м, 4H), 4,63 – 4,43 (м, 3H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,58 (дк, J = 11,5, 7,3 Гц, 1H), 1,70 (с, 4H).

**Пример 134: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 1H), 7,54 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41 – 7,27 (м, 3H), 6,97 – 6,90 (м, 1H), 6,49 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,26 (тт, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,87-4,81 (м, 2H), 4,82 – 4,75 (м, 1H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,96 – 2,78 (м, 1H), 2,58 (тт, J = 11,5, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 135: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-

бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,43 – 7,33 (м, 3H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,31 – 5,21 (м, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,82 (м, 2H), 4,79 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,76 – 4,65 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,97 – 2,79 (м, 1H), 2,76 – 2,47 (м, 1H).

**Пример 136: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((2-метилоксазол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((2-метилоксазол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,73 (м, 3H), 7,59 (дд, J = 8,7, 6,8 Гц, 2H), 7,42 – 7,26 (м, 4H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,26 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,82 (м, 1H), 4,82 – 4,77 (м, 1H), 4,76 – 4,61 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,93 – 2,79 (м, 1H), 2,64 – 2,53 (м, 1H), 2,51 (с, 3H).

**Пример 137: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(тиазол-5-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(тиазол-5-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,03 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,19 – 8,08 (м, 2H), 7,92 – 7,78 (м, 2H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,49 (м, 2H), 7,43 – 7,24 (м, 3H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,52 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,24 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,81 – 4,63 (м, 5H), 4,51 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,84 (к, J = 9,2, 8,1 Гц, 1H), 2,67 – 2,44 (м, 1H).

**Пример 138: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(пиримидин-5-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(пиримидин-5-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали

способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 1H), 7,87 – 7,81 (м, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,66 (м, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 3H), 7,46 – 7,40 (м, 2H), 7,35 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,26 (к, J = 7,5, 6,8 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,74 (м, 3H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,87 (дт, J = 16,6, 7,9 Гц, 1H), 2,66 – 2,43 (м, 1H).

**Пример 139: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(пиридин-3-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(пиридин-3-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,81 – 8,74 (м, 1H), 8,62 – 8,54 (м, 2H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,09 (дт, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,54 (м, 3H), 7,48 – 7,34 (м, 3H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,34 – 5,20 (м, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 3H), 4,75 – 4,64 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,79 (м, 1H), 2,58 (тт, J = 11,5, 7,3 Гц, 1H).

**Пример 140: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(пиридин-4-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(пиридин-4-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 – 8,67 (м, 2H), 8,53 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,92 – 7,79 (м, 4H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,53 – 7,41 (м, 2H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,35 – 5,16 (м, 1H), 4,94 (дд, J = 15,5, 7,4 Гц, 1H), 4,86 – 4,63 (м, 4H), 4,53 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,78 (м, 1H), 2,57 (ддд, J = 11,6, 9,0, 5,5 Гц, 1H).

**Пример 141: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(тиазол-2-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(тиазол-2-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали

способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,86 (м, 1H), 7,86 – 7,79 (м, 1H), 7,79 – 7,72 (м, 2H), 7,66 – 7,53 (м, 2H), 7,48 – 7,40 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,26 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 3H), 4,76 – 4,63 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,97 – 2,79 (м, 1H), 2,69 – 2,48 (м, 1H).

**Пример 142: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,93 (с, 1H), 8,49 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,13 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,93 – 7,78 (м, 3H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,51 – 7,41 (м, 2H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,25 (кд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,83 – 4,62 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,99 – 2,78 (м, 1H), 2,65 – 2,44 (м, 1H).

**Пример 143: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,90 – 7,70 (м, 4H), 7,68 (с, 1H), 7,61 – 7,54 (м, 1H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 5,27 (к, J = 7,0, 6,6 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,64 (м, 4H), 4,54 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 2,98 – 2,80 (м, 1H), 2,69 – 2,50 (м, 1H).

**Пример 144: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-фтор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-фтор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,70 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 8,60 (т, J = 1,1 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 – 7,89 (м, 2H), 7,89 – 7,76 (м, 2H), 7,75 – 7,70 (м, 1H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,48 – 7,34 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,36 – 5,22 (м, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 1H), 4,76 – 4,66 (м, 1H), 4,55 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,98 – 3,89 (м, 5H), 2,96 – 2,81 (м, 1H), 2,59 (дк, J = 11,5, 7,4 Гц, 1H).

**Пример 145: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-метокси-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-метокси-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,15 – 8,05 (м, 2H), 7,91 – 7,83 (м, 2H), 7,83 – 7,79 (м, 1H), 7,79 – 7,67 (м, 2H), 7,66 – 7,55 (м, 1H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,25 (кд, J = 7,2, 2,5 Гц, 1H), 4,95 – 4,89 (м, 1H), 4,80 – 4,62 (м, 4H), 4,50 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 2,94 – 2,78 (м, 1H), 2,56 (тт, J = 11,3, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 146: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((2-метилпиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((2-метилпиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,78 (с, 2H), 8,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,12 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,79 – 7,68 (м, 2H), 7,60 – 7,50 (м, 2H), 7,43 – 7,30 (м, 2H), 7,19 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,38 (с, 1H), 5,29 – 5,16 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,3 Гц, 1H), 4,65 – 4,55 (м, 2H), 4,50 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,37 (с, 1H), 2,93 – 2,79 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,52 (дк, J = 11,0, 7,3 Гц, 1H).

**Пример 147: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,64 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 – 7,74 (м, 3H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (м, 2H), 7,14 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,19 (тд, J = 7,5, 5,1 Гц, 1H), 4,75 – 4,53 (м, 4H), 4,51 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,48 – 4,41 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,86 – 2,72 (м, 1H), 2,55 – 2,39 (м, 1H).

**Пример 148: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,79 (м, 2H), 7,79 – 7,64 (м, 3H), 7,60 (дд, J = 5,9, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,56 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,25 (дд, J = 7,2, 2,3 Гц, 1H), 5,00 – 4,92 (м, 1H), 4,83 – 4,64 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,86 (дд, J = 6,8, 4,7 Гц, 1H), 2,57 (ддт, J = 9,0, 6,9, 2,0 Гц, 1H).

**Пример 149: (S)-2-(4-(6-((4-((1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)этинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-((1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)этинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 – 7,74 (м, 2H), 7,71 – 7,58 (м, 3H), 7,53 (ддд, J = 7,8, 4,3, 1,6 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,42 (м, 4H), 4,37 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,80 – 2,66 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (ддт, J = 11,1, 8,7, 6,9 Гц, 1H).

**Пример 150: 2-(2-фтор-4-(6-((2-фтор-4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2-фтор-4-(6-((2-фтор-4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-

бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,65 (с, 2H), 8,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,76 (м, 4H), 7,71 – 7,56 (м, 3H), 7,50 – 7,32 (м, 3H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,80 (к, J = 8,5, 8,0 Гц, 4H), 4,60 (к, J = 6,6, 5,1 Гц, 4H), 4,47 (с, 2H), 4,38 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,67 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,49 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,09 (с, 2H), 1,75 (д, J = 9,6 Гц, 2H).

**Пример 151: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,55 – 7,48 (м, 2H), 7,45 – 7,29 (м, 3H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,4, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,78 – 2,64 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 152: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 (с, 2H), 8,16 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,67 – 7,48 (м, 7H), 7,46 – 7,33 (м, 3H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,59 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,55 – 4,43 (м, 3H), 4,43 – 4,32 (м, 3H), 4,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,63 (п, J = 5,9 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,16 – 3,07 (м, 2H), 2,82 – 2,64 (м, 1H), 2,45 – 2,32 (м, 1H), 1,90 – 1,72 (м, 2H), 1,50 – 1,38 (м, 2H).

**Пример 153: (S)-4-фтор-2-(2-фтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-4-фтор-2-(2-фтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,13 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,86 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 – 7,45 (м, 2H), 7,42 – 7,19 (м, 5H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,06 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,56 – 4,30 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 2,80 – 2,62 (м, 1H), 2,45 – 2,34 (м, 1H), 2,29 (с, 3H).

**Пример 154: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,83 (с, 2H), 8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,64 – 7,50 (м, 2H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,25 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,84 – 4,63 (м, 4H), 4,53 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,92 – 2,78 (м, 1H), 2,56 (ддт, J = 9,0, 7,0, 2,0 Гц, 1H).

**Пример 155: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиразин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиразин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,97 – 8,79 (м, 3H), 8,50 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 – 7,66 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,24 (дд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,84 – 4,62 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,94 – 2,74 (м, 1H), 2,55 (ддт, J = 9,2, 7,3, 2,0 Гц, 1H).

**Пример 156: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)пиразин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)пиразин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,96 – 8,79 (м, 3H), 8,50 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 – 7,66 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,24 (тт, J = 7,3, 3,7 Гц, 1H), 4,83 – 4,60 (м, 5H), 4,51 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,85 (ддд, J = 10,5, 5,8, 2,7 Гц, 1H), 2,56 (ддд, J = 11,6, 8,1, 4,6 Гц, 1H).

**Пример 274: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1192** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 699,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,45 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88 – 7,76 (м, 2H), 7,75 – 7,64 (м, 3H), 7,60 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,53 – 7,46 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 12,6 Гц, 4H), 4,18 (с, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 0,84 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 0,80 (д, J = 4,5 Гц, 2H).

**Пример 277: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-6-((2-метокситиазол-5-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-6-((2-метокситиазол-5-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1197** и 5-этинил-2-метокситиазола. ЭР/МС m/z: 698,7 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,29 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,12 – 7,95 (м, 2H), 7,86 – 7,76 (м, 2H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 – 7,51 (м, 1H), 7,48 – 7,35 (м, 2H), 7,15 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,3, 2,3 Гц, 1H), 4,74 – 4,37 (м, 6H), 4,13 (с, 3H), 2,80 (дк, J = 14,1, 7,6 Гц, 1H), 2,49 (п, J = 7,9 Гц, 1H).

**Пример 278: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-6-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-6-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1197** и 5-этинил-1-метилтриазола. ЭР/МС m/z: 666,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,29 (с, 1H), 8,12 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05 – 7,95 (м, 2H), 7,84 – 7,74 (м, 2H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,51 (м, 2H), 7,15 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,19 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,41 (м, 6H), 4,21 (с, 3H), 2,81 (дд, J = 19,2, 8,9 Гц, 1H), 2,54 – 2,44 (м, 1H).

**Пример 279: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточных соединений **I-1200** и 5-этинил-1-метилтриазола. ЭР/МС m/z: 693,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,55 (м, 2H), 7,49 – 7,32 (м, 3H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,13 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,77 – 4,60 (м, 3H), 4,52 (дд, J = 11,6, 6,7 Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,00 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,76 (с, 3H).

**Пример 284: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((4-фторфенил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((4-фторфенил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1204** и 1-этинил-4-фторбензола. ЭР/МС m/z: 679,8 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,50 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,69 (дт, J = 16,1, 8,4 Гц, 3H), 7,59 – 7,44 (м, 3H), 7,08 (дт, J = 14,2, 7,2 Гц, 3H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,16 (к, J = 7,5, 6,8 Гц, 1H), 4,61 –

4,51 (м, 3H), 4,45 (дт, J = 15,1, 7,4 Гц, 3H), 2,76 (дк, J = 13,9, 7,6 Гц, 1H), 2,45 (т, J = 9,5 Гц, 1H).

**Пример 285: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-(изотиазол-4-илэтинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-(изотиазол-4-илэтинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1204** и 4-этинилизотиазола. ЭР/МС m/z: 668,7 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,02 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 10,9, 6,4 Гц, 1H), 7,75 – 7,65 (м, 3H), 7,51 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,17 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,60 – 4,52 (м, 3H), 4,45 (дт, J = 15,4, 7,8 Гц, 3H), 2,77 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 2,46 (п, J = 8,8 Гц, 1H).

**Пример 286: (S)-2-(4-(6-((5-((1H-пиразол-4-ил)этинил)-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-((1H-пиразол-4-ил)этинил)-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1204** и 4-этинил-1H-пиразола. ЭР/МС m/z: 651,7 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,47 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 1,4, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,86 – 7,75 (м, 3H), 7,70 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (дд, J = 10,0, 1,7 Гц, 1H), 7,52 – 7,46 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 5,17 (кд, J = 7,0, 2,5 Гц, 1H), 4,60 – 4,51 (м, 3H), 4,51 – 4,39 (м, 3H), 2,86 – 2,62 (м, 1H), 2,56 – 2,34 (м, 1H).

**Пример 287: (S)-2-(4-(6-((4-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)этинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)этинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-52** и 1-(дифторметил)-4-йодпиразола. ЭР/МС m/z: 700,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,17 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 8,00

(д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 15,5 Гц, 2H), 7,70 (к, J = 7,9 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,43 – 7,15 (м, 3H), 7,06 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,30 – 5,10 (м, 1H), 4,60 – 4,51 (м, 3H), 4,51 – 4,37 (м, 3H), 2,77 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 2,47 (г, J = 8,3, 7,8 Гц, 1H).

**Пример 288: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1204** и 5-этинил-1-метилтриазола. ЭР/МС m/z: 666,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 – 8,56 (м, 1H), 8,22 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 – 7,89 (м, 2H), 7,88 – 7,71 (м, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (дд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 5,18 (кд, J = 6,9, 2,5 Гц, 1H), 4,71 – 4,57 (м, 2H), 4,56 – 4,40 (м, 4H), 4,19 (с, 3H), 2,78 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,47 (ддт, J = 11,3, 8,9, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 289: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-метил-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-метил-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1205** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 661,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,44 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,78 – 7,66 (м, 4H), 7,64 (с, 1H), 7,50 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 11,3, 5,9 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,18 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,72 – 4,58 (м, 2H), 4,58 – 4,39 (м, 4H), 3,92 (с, 3H), 2,77 (дтд, J = 11,4, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,47 (с, 4H).

**Пример 291: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-

карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1204** и 4-этинил-2-метилтиазола. ЭР/МС m/z: 682,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 – 8,50 (м, 2H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91 – 7,74 (м, 5H), 7,63 – 7,54 (м, 1H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,66 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 5,26 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 3H), 4,70 (дд, J = 15,5, 8,8 Гц, 1H), 4,54 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,95 – 2,80 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,65 – 2,51 (м, 1H).

**Пример 292: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-(тиазол-4-илэтинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-(тиазол-4-илэтинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1204** и 4-этинилтиазола. ЭР/МС m/z: 668,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,99 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,76-7,56 (м, 4H), 7,52 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,18 (с, 1H), 4,75-4,47 (м, 6H), 2,92 – 2,67 (м, 1H), 2,47 (с, 1H).

**Пример 293: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1204** и 5-этинил-1-метилтиазола. ЭР/МС m/z: 665,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,00 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,75 – 7,57 (м, 5H), 7,33 (с, 1H), 7,04 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 5,16 (дт, J = 9,0, 4,6 Гц, 1H), 4,64 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,47 – 4,38 (м, 3H), 3,77 (с, 3H), 2,77 (дк, J = 14,5, 7,5 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 9,2 Гц, 1H).

**Пример 294: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((2-метокситиазол-5-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((2-метокситиазол-5-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1204** и 5-этинил-2-метокситиазола. ЭР/МС m/z: 698,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,48 (с, 1H), 8,20 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,74 – 7,67 (м, 2H), 7,64 (дд, J = 9,8, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 5,37 (с, 1H), 5,24 – 5,07 (м, 1H), 4,57 (дд, J = 15,9, 8,9 Гц, 2H), 4,52 – 4,39 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 2,77 (дк, J = 15,2, 7,8 Гц, 1H), 2,46 (дт, J = 18,6, 8,1 Гц, 1H).

**Пример 295: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1208** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 683,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 – 7,61 (м, 3H), 7,49 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 7,09 (дд, J = 11,8, 5,9 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,14 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,57 – 4,38 (м, 6H), 3,92 (с, 3H), 2,77 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 2,44 (с, 1H).

**Пример 296: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((3-фтор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1209** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 701,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,48 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,78 (д, J = 26,4 Гц, 3H), 7,72-7,55 (м, 2H), 7,51 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,16 (с, 1H), 4,78-4,49 (м, J = 14,8 Гц, 3H), 4,47 (д, J = 15,9 Гц, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,77 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 2,58 – 2,38 (м, 1H).

**Пример 300: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-24** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 681,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,66 (с, 1H), 8,52 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 – 7,79 (м, 2H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 12,5, 7,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,25 (к, J = 6,4, 5,8 Гц, 1H), 4,94 (дд, J = 15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,63 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,86 (дт, J = 19,4, 7,8 Гц, 1H), 2,66 – 2,46 (м, 1H).

**Пример 301: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-52** и 4-бром-1-метилтриазола. ЭР/МС m/z: 665,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,25 – 8,16 (м, 2H), 7,96 – 7,73 (м, 3H), 7,65 (м, 2H), 7,46 – 7,30 (м, 3H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,27 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,84 – 4,58 (м, 3H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 2,96 – 2,80 (м, 1H), 2,65 – 2,47 (м, 1H).

**Пример 302: (S)-2-(4-(6-((3-хлор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((3-хлор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1210** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 681,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,88 – 7,73 (м, 3H), 7,64 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,25 (дд, J = 8,1, 5,9 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 3H), 4,75 – 4,63 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,93 – 2,78 (м, 1H), 2,68 – 2,51 (м, 1H).

**Пример 303: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-(тиазол-5-илэтинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-(тиазол-5-илэтинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1204** и 5-этинилтиазола. ЭР/МС m/z: 668,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,07 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 10,1, 1,6 Гц, 1H), 7,84 – 7,72 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (д, J = 1,7 Гц, 2H), 5,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,77 – 4,51 (м, 5H), 4,51 – 4,35 (м, 1H), 2,79 (дт, J = 16,5, 7,6 Гц, 1H), 2,50 (дд, J = 10,5, 8,1 Гц, 1H).

**Пример 304: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-метокси-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-метокси-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1211** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 676,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,54 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,9, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,72 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,56 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,25 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,95 (дд, J = 15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,65 (м, 4H), 4,53 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 6H), 2,86 (дт, J = 16,4, 7,8 Гц, 1H), 2,70 – 2,48 (м, 1H).

**Пример 305: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-((2-метилпиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-((2-метилпиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1212** и 5-этинил-2-метилпиримидина. ЭР/МС m/z: 658,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,82 (с, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,73

(м, 3H), 7,62 – 7,49 (м, 6H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,26 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 3H), 4,70 (дд, J = 14,7, 8,1 Гц, 1H), 4,54 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дт, J = 19,7, 8,1 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,65 – 2,53 (м, 1H).

**Пример 306: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1212** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 646,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,63 – 8,57 (м, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,75 (м, 3H), 7,74 – 7,52 (м, 6H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 5,01 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 2H), 4,70 (тд, J = 7,8, 6,0 Гц, 1H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,97 – 2,82 (м, 1H), 2,70 – 2,52 (м, 1H).

**Пример 356: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-52** и 4-бром-1H-пиридин-2-она. ЭР/МС m/z: 677,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 2H), 7,68 – 7,58 (м, 2H), 7,58 – 7,49 (м, 2H), 7,47 – 7,44 (м, 1H), 7,41 (тд, J = 11,6, 5,3 Гц, 2H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,58 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,77 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (т, J = 9,9 Гц, 1H).

**Пример 357: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-52** и 4-бром-1метилпиридин-2-она. ЭР/МС m/z: 691,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,28 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 7,80 – 7,77 (м, 1H), 7,75 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,67 – 7,60 (м, 2H), 7,55 – 7,50 (м, 2H), 7,45 (дд, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,30 (дд, J = 7,0, 1,9 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,59 (м, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,42 – 4,29 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 2,72 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 2,45 – 2,29 (м, 1H).

**Пример 358: (S)-2-(4-(6-((6-хлор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-хлор-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1047** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 681,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,7, 4,7 Гц, 2H), 7,36 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,06 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,72 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 2,39 (к, J = 10,1, 9,0 Гц, 1H).

**Пример 359: (S)-2-(4-(6-((4-((5-карбамоил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-((5-карбамоил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1043** и **I-1048**. ЭР/МС m/z: 707,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,78 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63 – 7,58 (м, 2H), 7,56 – 7,49 (м, 1H), 7,44 (дд, J = 10,7, 1,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,35 (м, 2H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,07

(д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,2 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,77 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (т, J = 10,0 Гц, 1H).

**Пример 360: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-метокси-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-метокси-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1046** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 677,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,73 (м, 4H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,12 – 5,02 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,55 (м, 1H), 4,55 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,72 (дд, J = 12,2, 5,9 Гц, 1H), 2,39 (т, J = 9,9 Гц, 1H).

**Пример 361: (S)-2-(4-(6-((4-((5-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-((5-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточных соединений **I-1043** и **I-1393**. ЭР/МС m/z: 698,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,84 – 7,77 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 9,6, 8,2 Гц, 2H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,46 – 7,33 (м, 3H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 9,3, 6,6 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,43 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,72 (дт, J = 9,9, 7,0 Гц, 1H), 2,39 (ддд, J = 17,3, 8,9, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 362: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием

промежуточного соединения **I-1045** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 665,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (дд, J = 9,8, 7,6 Гц, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,74 (м, 3H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дт, J = 7,5, 1,8 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,60 (м, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,73 (к, J = 8,1 Гц, 1H), 2,41 (к, J = 9,9, 8,9 Гц, 1H).

**Пример 363: (S)-2-(4-(6-((2-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((2-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1044** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 681,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,02 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 – 7,74 (м, 3H), 7,67 – 7,59 (м, 3H), 7,59 – 7,52 (м, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,56 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,72 (дк, J = 13,0, 6,7, 5,9 Гц, 1H), 2,43 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 364: (S)-2-(4-(6-((4-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)этинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)этинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1043** и **I-1394**. ЭР/МС m/z: 678,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 2H), 7,62 – 7,54 (м, 4H), 7,51 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,3 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,06 (дт, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дд, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,76 – 2,69 (м, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,35 (с, 3H).

**Пример 390: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-(тиазол-5-илэтинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-(тиазол-5-илэтинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1269** и 5-этинилтиазола. ЭР/МС m/z: 686,0 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 (д, J = 0,7 Гц, 1Н), 8,63 (т, J = 1,4 Гц, 1Н), 8,30 (д, J = 0,7 Гц, 1Н), 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 8,09 (дд, J = 10,4, 1,7 Гц, 1Н), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,73 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1Н), 7,60 – 7,45 (м, 2Н), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1Н), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,64 (д, J = 1,8 Гц, 2Н), 5,17 – 4,98 (м, 1Н), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1Н), 4,65 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1Н), 4,59 – 4,42 (м, 3Н), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1Н), 2,71 (ддд, J = 16,8, 9,5, 4,9 Гц, 1Н), 2,45 – 2,26 (м, 1Н).

**Пример 391: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1281** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 665,2 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,71 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 8,25 – 8,08 (м, 2Н), 7,98 – 7,80 (м, 3Н), 7,75 (с, 1Н), 7,69 – 7,48 (м, 6Н), 7,41 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1Н), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,54 (с, 2Н), 5,14 – 5,02 (м, 1Н), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1Н), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1Н), 4,61 – 4,43 (м, 3Н), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1Н), 3,87 (с, 3Н), 2,83 – 2,62 (м, 1Н), 2,45 – 2,31 (м, 1Н).

**Пример 392: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((3-фтор-5-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этинил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-1269** и 4-этинил-1-метилпиразола. ЭР/МС m/z: 683,2 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (т, J = 1,4 Гц, 1Н), 8,22 – 8,07 (м, 2Н), 7,94

(дд, J = 10,5, 1,7 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 – 7,68 (м, 2H), 7,55 – 7,45 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,76 – 2,61 (м, 1H), 2,38 (ддт, J = 11,1, 8,7, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 395: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточного соединения **I-20** и 5-этинил-1-метил-1H-имидазола. ЭР/МС m/z: 682,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,77 (м, 3H), 7,62 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60 – 7,46 (м, 3H), 7,46 – 7,37 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,62 (м, 1H), 4,60 – 4,43 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,72 (дд, J = 12,3, 6,2 Гц, 1H), 2,40 (к, J = 9,8, 8,5 Гц, 1H).

**Пример 404: (S)-2-(4-(6-((5-((4-цианофенил)этинил)пиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-((4-цианофенил)этинил)пиримидин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточных соединений **I-1333** и 4-этинилбензонитрила. ЭР/МС m/z: 669,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,94 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 8,54 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,76 (м, 3H), 7,76 – 7,63 (м, 3H), 7,63 – 7,49 (м, 2H), 7,31 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,24 (кд, J = 7,4, 2,3 Гц, 1H), 5,02 – 4,93 (м, 1H), 4,82 – 4,65 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,4, 6,0 Гц, 1H), 2,98 – 2,75 (м, 1H), 2,62 – 2,42 (м, 1H).

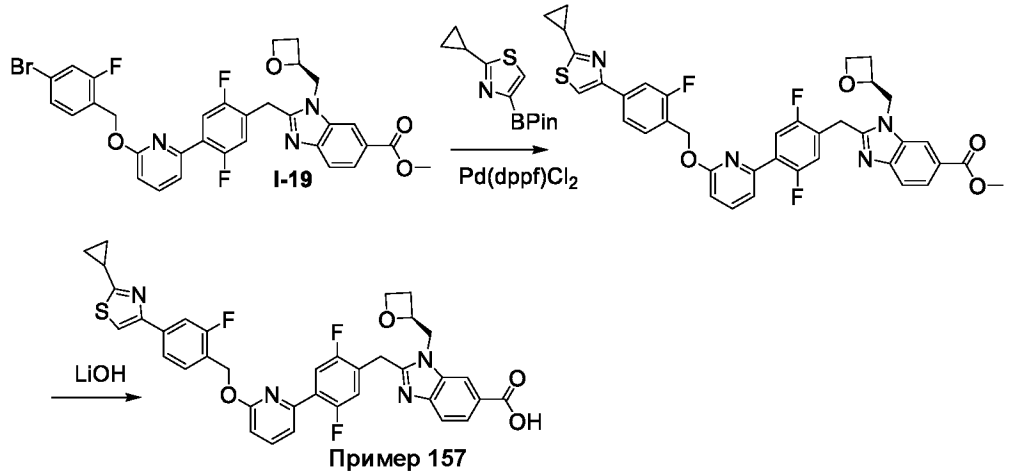
**Пример 405: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(пиримидин-5-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(пиримидин-5-илэтинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали

способом, описанным в процедуре 6, с использованием промежуточных соединений **I-1332** и 5-этинилпиримидина. ЭР/МС m/z: 644,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,12 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,74 (м, 4H), 7,67 – 7,52 (м, 4H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,33 – 5,19 (м, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,66 (м, 4H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,96 – 2,77 (м, 1H), 2,58 (ддт, J = 9,0, 7,1, 2,0 Гц, 1H).

**Пример 157: 2-[[4-[6-[[4-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 7**




Пример 157

**Метил-2-[[4-[6-[[4-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** Метил-2-[[4-[6-[(4-бром-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (50 мг, 0,077 ммоль), 2-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол (38,5 мг, 0,15 ммоль), 2 н карбонат натрия (0,08 мл, 0,16 ммоль) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий(II) (5,7 мг, 0,008 ммоль) суспендировали в диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом. После этого реакционную смесь нагревали до 120°C в микроволновом реакторе течение 30 мин. После завершения растворитель удаляли и неочищенный продукт растворяли в 1 мл ДМФА. Смесь затем фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУ) с получением требуемого продукта. ЭР/МС: 697,3 ($M+H^+$).

**2-[[4-[6-[[4-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая**

**кислота (пример 158):** 1 мл ACN и 0,3 мл 1 н гидроксида лития добавляли к метил-2-[[4-[6-[[4-(2-циклопропилтиазол-4-ил)-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилату (20,0 мг, 0,029 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин. По завершении фильтрат очищали ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN *0,1% ТФУ) с получением **примера 158**. ЭР/МС: 683,2 (M+H+).

1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,53 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,72 – 7,64 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,56 (ддд, J = 7,9, 5,0, 3,4 Гц, 2H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,31 – 5,17 (м, 1H), 4,95 (дд, J = 15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,73 (м, 3H), 4,73 – 4,64 (м, 1H), 4,54 – 4,44 (м, 1H), 2,94 – 2,78 (м, 1H), 2,68 – 2,48 (м, 1H), 2,48 – 2,31 (м, 1H), 1,19 (дт, J = 8,2, 3,3 Гц, 2H), 1,14 – 1,04 (м, 2H).

**Пример 159: (S)-2-(4-(6-((4-(1-((1-цианоциклопропил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-(1-((1-цианоциклопропил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 7. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,16 (тд, J = 5,1, 4,6, 1,5 Гц, 2H), 8,01 – 7,85 (м, 2H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,61 – 7,47 (м, 2H), 7,47 – 7,36 (м, 2H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,33 – 5,18 (м, 1H), 4,97 – 4,90 (м, 1H), 4,82 – 4,63 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 2,93 – 2,75 (м, 1H), 2,67 – 2,46 (м, 1H), 1,38 (дд, J = 7,4, 5,3 Гц, 2H), 1,32 (дд, J = 7,4, 5,3 Гц, 2H).

**Пример 160: (S)-2-(4-(6-((4-(2-циклопропилоксазол-5-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-(2-циклопропилоксазол-5-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 7. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,54 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 – 7,53 (м, 2H), 7,53 – 7,38 (м, 3H), 7,35 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,33 – 5,18 (м, 1H), 4,96 (дд, J = 15,5,

7,5 Гц, 1H), 4,83 – 4,73 (м, 3H), 4,73 – 4,64 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,95 – 2,80 (м, 1H), 2,57 (дк, J = 11,6, 7,4 Гц, 1H), 2,18 (тт, J = 8,2, 5,2 Гц, 1H), 1,22 – 1,05 (м, 4H).

**Пример 161: (S)-2-(4-(6-((6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 7. Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,68 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,78 (тт, J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,63 (м, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,3, 9,1, 7,0 Гц, 1H), 1,15 – 1,04 (м, 2H), 1,03 – 0,94 (м, 2H).

**Пример 162: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-фтор-6-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-фтор-6-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 7. Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,71 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 5,01 – 4,87 (м, 4H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,45 – 2,34 (м, 1H).

**Пример 163: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 7.

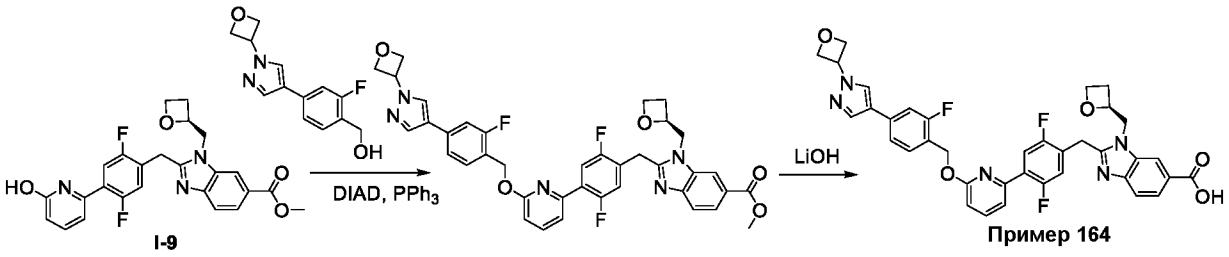
Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,63 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,58 – 7,41 (м, 1H), 7,37 – 7,20 (м, 3H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,06 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,56 – 4,29 (м, 4H), 3,78 (тт, J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,47 – 2,34 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,12 – 0,93 (м, 4H).

**Пример 387: (S)-2-((3'-((5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)-2,4',5-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-((3'-((5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-ил)метокси)-2,4',5-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 7, с использованием промежуточных соединений **I-1280** и 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола. ЭР/МС m/z: 700,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,74 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,84 (т, J = 59,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,57 – 7,48 (м, 2H), 7,46 – 7,34 (м, 2H), 7,31 – 7,20 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,11 – 5,02 (м, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,41 – 4,32 (м, 1H), 2,72 (ддт, J = 15,8, 12,4, 6,0 Гц, 1H), 2,47 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 164: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Процедура 8**



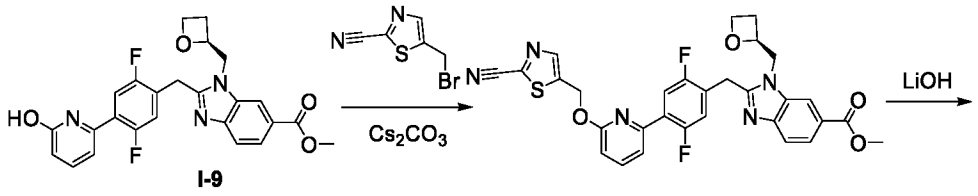

**Метил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** К раствору метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-оксо-1H-пиридин-2-ил)фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (50,0 мг, 0,107 ммоль), [2-фтор-4-[1-(оксетан-3-ил)пиразол-4-ил]фенил]метанола (35,4 мг, 0,143 ммоль) и трифенилфосфина (84,5 мг, 0,322 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор диизопропилазодикарбоксилата (1000 ммоль/л, 0,322 мл, 0,322 ммоль).

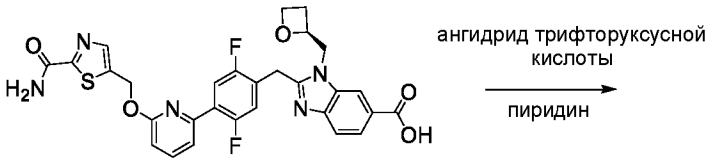
Далее раствор постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. По истечении времени смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 696,2 ($M+H^+$).

**(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 164):** Суспензию метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[1-(оксетан-3-ил)пиразол-4-ил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (42,4 мг, 0,0609 ммоль) и моногидрата гидроксида лития, (300 ммоль/л, 0,609 мл, 0,183 ммоль) в $CH_3CN$ (3 мл) в реакционном флаконе объемом 40 мл нагревали при 100°C в течение 20 мин. По истечении времени к раствору добавляли 0,180 мл 1 М лимонной кислоты. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Далее неочищенный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: $MeCN/H_2O$). Полученные фракции продукта разводили EtOAc и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **примера 164**. ЭР/МС: 682,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,49 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,15 – 8,08 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,80 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 – 7,46 (м, 2H), 7,46 – 7,34 (м, 2H), 7,31 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 – 5,57 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,24 (кд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,83 – 4,63 (м, 5H), 4,51 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,75 (м, 1H), 2,63 – 2,44 (м, 1H).

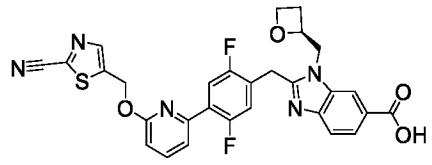
**Пример 165: (S)-2-(4-(6-((2-карбамоилтиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Процедура 9**

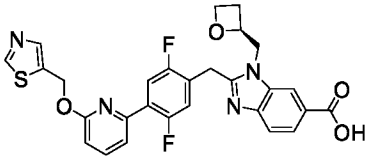



Пример 165




Пример 166




Пример 167

**Метил(S)-2-(4-(6-((2-цианотиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** Суспензию 5-(бромметил)тиазол-2-карбонитрила (96 мг, 0,47 ммоль), метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (165 мг, 0,35 ммоль) и карбоната цезия (185 мг, 0,57 ммоль) в $CH_3CN$ (3 мл) нагревали при 60°C в течение 1 часа. По истечении времени смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия и очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения. ЭР/МС: 588,0 ($M+H^+$).

**(S)-2-(4-(6-((2-карбамоилтиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 165):** Суспензию метил-2-[[4-[6-[(2-цианотиазол-5-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (121 мг, 0,206 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (300 ммоль/л, 2,06 мл, 0,617 ммоль) в $CH_3CN$ (5 мл) в стеклянном флаконе объемом 40 мл нагревали при 100°C до полного превращения нитрила в амид. После превращения добавляли 0,617 мл 1 М лимонной кислоты. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали, а затем очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/$H_2O$). Полученные фракции продукта разводили EtOAc и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **примера 165**. ЭР/МС: 592,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 – 7,94 (м, 4H), 7,85 – 7,73 (м, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,79 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 5,29 – 5,16 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,41 (м, 6H), 2,88 – 2,67 (м, 1H), 2,59 – 2,41 (м, 1H).

**Примеры 166 и 167:**

**(S)-2-(4-(6-((2-цианотиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 166) и (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(тиазол-5-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 167):** В суспензию 2-[[4-[6-[(2-карбамоилтиазол-5-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (78,2 мг, 0,132 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли пиридин (0,0539 мл, 0,667 ммоль). Затем медленно добавляли раствор ангидрида трифторуксусной кислоты (ТФУА-0,0372 мл, 0,267 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Затем аликвоты ангидрида трифторуксусной кислоты непрерывно добавляли до полного превращения амида в нитрил. После превращения смесь осторожно нейтрализовали 2 М раствором карбоната натрия (650 мкл). После нейтрализации раствор распределяли между EtOAc и водой. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/$H_2O$). Полученные фракции продукта разводили EtOAc и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанных в заголовке продуктов.

**(S)-2-(4-(6-((2-цианотиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 166):** **ЭР/МС:** 574,1 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,84 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 5,21 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,48 (м, 5H), 4,45 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,81 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,0 Гц, 1H), 2,62 – 2,42 (м, 1H).

**(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(тиазол-5-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 167):** ЭР/МС: 549,1 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,97 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,95 (м, 4H), 7,85 – 7,75 (м, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,78 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,48 (м, 5H), 4,45 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,2, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 168: (S)-2-(4-(6-((2-цианооксазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((2-цианооксазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 9. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,30 – 7,15 (м, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (д, J = 0,7 Гц, 2H), 5,21 (тт, J = 7,2, 3,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,37 (м, 7H), 2,81 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 169: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(оксазол-5-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-(оксазол-5-илметокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 9. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,06 – 7,90 (м, 2H), 7,79 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,40 (м, 6H), 2,80 (дтд, J = 11,4, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,2, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 170: (S)-2-(4-(6-((2-цианотиазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((2-цианотиазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 9. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,3, 3,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J

= 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,39 (м, 6H), 2,80 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 171: (S)-2-(4-(6-((5-карбамоилфуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-карбамоилфуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 9. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,84 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,69 – 4,24 (м, 5H), 2,87 – 2,62 (м, 1H), 2,45 – 2,29 (м, 1H).

**Пример 172: (S)-2-(4-(6-((4-карбамоил-2,5-дифторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-карбамоил-2,5-дифторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 9. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,80 (м, 2H), 7,77 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,53 (м, 2H), 7,38 (ддд, J = 16,7, 11,0, 5,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,35 – 5,18 (м, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,84 – 4,75 (м, 3H), 4,74 – 4,63 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,80 (м, 1H), 2,57 (дк, J = 11,5, 7,4 Гц, 1H).

**Пример 173: (S)-2-(4-(6-((6-карбамоилпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

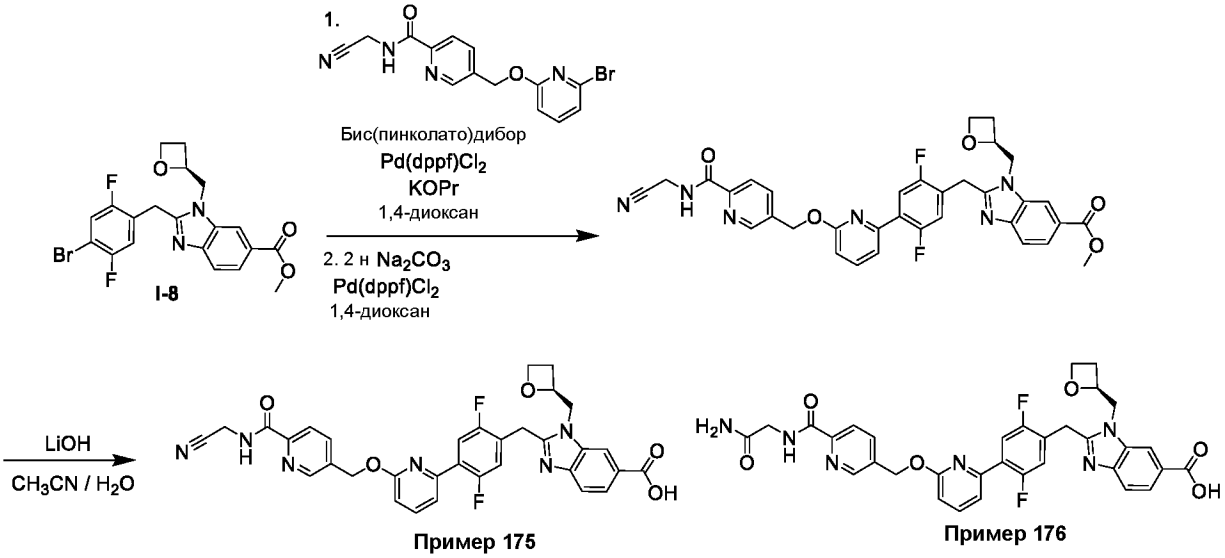
(S)-2-(4-(6-((6-карбамоилпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-3-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 9. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,03 (с, 1H), 8,75 (дд, J = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 8,32 – 8,17 (м, 1H), 8,17 – 8,01 (м, 3H), 7,96 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,76 (м, 2H), 7,64 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,46 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,41 – 7,23 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,06 – 4,96 (м, 1H), 4,84 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,53 – 4,42 (м, 2H), 4,38 – 4,29 (м, 1H), 4,00 (ддд, J = 12,1, 7,5, 5,1 Гц, 1H), 2,82 – 2,64 (м, 1H), 2,44 – 2,29 (м, 1H).

**Пример 174: 2-(4-(6-((6-карбамоилпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((6-карбамоилпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 9. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,76 (дд, J = 2,0, 0,9 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,17 – 7,99 (м, 2H), 7,93 – 7,72 (м, 3H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,86 – 4,70 (м, 4H), 3,84 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,33 (с,, 3H), 2,67 (с, 3H).

**Пример 175 и 176**: **(S)-2-(4-(6-((6-((цианометил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 175) и (S)-2-(4-(6-((6-((2-амино-2-оксоэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота и (S)-2-(4-(6-((6-((цианометил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Процедура 10**




**Метил(S)-2-(4-(6-((6-((цианометил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** В стеклянном флаконе емкостью 8 мл суспензию метил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (80,0 мг, 0,177 ммоль), бис(пинаколато)дибора (54,9 мг, 0,216 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II); $PdCl_2$(dppf) (19,7 мг, 0,0266 ммоль) и пропионата калия (59,7 мг, 0,532 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали Ar в течение 5 мин. По истечении времени смесь термически нагревали при 110°C в течение 1 ч. После этого ЖХМС демонстрировала полное превращение бромида. Смесь охлаждали до КТ.

Добавляли карбонат натрия (2,00 М, 0,233 мл, 0,467 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); $PdCl_2$(dppf) (13,1 мг, 0,0176 ммоль) и раствор 5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-N-(цианометил)пиридин-2-карбоксамида (85,1 мг, 0,245 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин с аргоном, затем нагревали при 90°C в течение 2 ч. Далее реакционную смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого соединения. ЭР/МС: 639,2.

**(S)-2-(4-(6-((6-((цианометил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 175) и (S)-2-(4-(6-((6-((2-амино-2-оксоэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 176):** Суспензию метил-2-[[4-[6-[[6-(цианометилкарбамоил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (86,4 мг, 0,135 ммоль) и моногидрата гидроксида лития, (300 ммоль/л, 1,35 мл, 0,406 ммоль) в $CH_3CN$ (5 мл) в реакционном флаконе объемом 40 мл нагревали при 100°C в течение 5 мин. По истечении времени добавляли еще LiOH (0,406 мл) и нагревание возобновляли в течение 25 мин. После этого раствор разбавляли EtOAc и солевым раствором. После разбавления раствора добавляли 0,406 мл 1 М лимонной кислоты. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/$H_2O$). Полученные фракции продукта разводили EtOAc и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанных в заголовке продуктов.

**(S)-2-(4-(6-((6-((цианометил)карбаомил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 175):** ЭР/МС: 625,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,16 – 8,02 (м, 2H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,85 – 7,70 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,78 – 4,40 (м, 7H), 4,37 (с, 2H), 2,79 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,2 Гц, 1H).

**(S)-2-(4-(6-((6-((2-амино-2-оксоэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 176):** ЭР/МС: 643,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,11 (кд, J = 8,0, 1,5 Гц, 2H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,85 – 7,71 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,29 – 5,14 (м, 1H), 4,77 – 4,48 (м, 6H), 4,45 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,86 – 2,67 (м, 1H), 2,58 – 2,40 (м, 1H).

**Пример 177: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,16 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 – 7,56 (м, 2H), 7,50 – 7,38 (м, 1H), 7,12 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,13 (кд, J = 6,8, 2,8 Гц, 1H), 4,66 – 4,27 (м, 6H), 3,71 (с, 3H), 2,69 (дтд, J = 11,5, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,37 (ддт, J = 11,5, 9,0, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 178: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,18 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,5, 6,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,66 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,53 – 7,44 (м, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 7,17 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,18 (кд, J = 6,9, 2,7 Гц, 1H), 4,72 – 4,57 (м, 2H), 4,57 – 4,35 (м, 4H), 2,89 – 2,66 (м, 1H), 2,43 (ддт, J = 11,3, 8,9, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 179: (S)-2-(4-(6-((1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,18 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 10,5, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 6,73 (д, J =

8,1 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,17 (кд, J = 6,8, 2,8 Гц, 1H), 4,68 – 4,56 (м, 2H), 4,56 – 4,34 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 2,81 – 2,64 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,47 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 180: (S)-2-(4-(6-((1-(дифторметил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1-(дифторметил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 – 7,89 (м, 1H), 7,85 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,82 – 7,72 (м, 2H), 7,61 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,49 – 2,28 (м, 1H).

**Пример 181: (S)-2-(4-(6-((1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,62 (м, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 6,9, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (тдд, J = 9,8, 8,0, 4,1 Гц, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,1, 8,8, 6,9 Гц, 1H).

**Пример 182: (R)-2-(4-(6-((5-цианотиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(R)-2-(4-(6-((5-цианотиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,69 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,96 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,92 – 7,76 (м, 2H), 7,66 – 7,58 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 11,3, 6,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,48 (м, 2H), 4,49 – 4,31 (м, 2H), 3,82 – 3,72 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 183: (S)-2-(4-(6-((6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,18 – 8,02 (м, 2H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,87 – 7,71 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,1, 3,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,36 (м, 7H), 2,80 (дтд, J = 10,8, 7,9, 5,8 Гц, 1H), 2,59 – 2,41 (м, 1H), 1,70 – 1,52 (м, 2H), 1,44 – 1,31 (м, 2H).

**Пример 184: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,18 (тт, J = 7,2, 3,7 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,38 (м, 5H), 2,91 – 2,65 (м, 1H), 2,56 – 2,36 (м, 1H), 1,67 – 1,54 (м, 2H), 1,46 – 1,35 (м, 2H).

**Пример 185: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,76 (с, 1H), 8,29 – 8,03 (м, 2H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 11,2, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,15 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,67 – 4,46 (м, 4H), 4,43 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,78

(дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,47 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 1,66 – 1,51 (м, 2H), 1,44 – 1,34 (м, 2H).

**Пример 186: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-(дифторметил)циклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-(дифторметил)циклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,99 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,33 (м, 5H), 2,79 (дтд, J = 11,4, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 1,23 – 1,15 (м, 2H), 1,05 (п, J = 2,5 Гц, 2H).

**Пример 187: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((3-цианооксетан-3-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((3-цианооксетан-3-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,82 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,90 (дд, J = 8,8, 1,9 Гц, 2H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,35 (м, 6H), 2,97 – 2,68 (м, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 188: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((3-цианооксетан-3-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((3-цианооксетан-3-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,82 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,83 (т,

J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 11,1, 1,2 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,16 (тт, J = 7,6, 3,8 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,93 – 4,89 (м, 2H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,68 – 4,34 (м, 6H), 2,91 – 2,66 (м, 1H), 2,57 – 2,37 (м, 1H).

**Пример 189: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-цианоциклобутил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-цианоциклобутил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,0, 2,5 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,32 (м, 6H), 2,92 – 2,70 (м, 3H), 2,70 – 2,41 (м, 3H), 2,21 (дт, J = 11,6, 8,6 Гц, 1H), 2,16 – 2,04 (м, 1H).

**Пример 190: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-цианоциклобутил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-цианоциклобутил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,78 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,15 (кд, J = 7,2, 2,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,67 – 4,35 (м, 6H), 2,79 (ддт, J = 11,2, 8,6, 4,7 Гц, 3H), 2,65 – 2,52 (м, 2H), 2,52 – 2,38 (м, 1H), 2,32 – 2,15 (м, 1H), 2,10 (тдд, J = 9,4, 6,9, 4,7 Гц, 1H).

**Пример 191: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-

бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,75 (с, 1H), 9,43 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,74 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,07 (кд, J = 9,6, 6,5 Гц, 2H).

**Пример 192: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((2,2-дифторэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((2,2-дифторэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,78 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02 – 7,94 (м, 1H), 7,88 – 7,71 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,20 – 5,80 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,18 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,66 – 4,55 (м, 2H), 4,55 – 4,37 (м, 2H), 3,84 – 3,67 (м, 2H), 3,03 – 2,71 (м, 1H), 2,48 (с, 1H).

**Пример 193: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,74 (с, 1H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,88 – 7,73 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,18 (тд, J = 7,7, 7,3, 5,2 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дт, J = 15,4, 3,6 Гц, 3H), 4,53 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,43 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,89 – 2,38 (м, 2H).

**Пример 194: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,00 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 – 7,76 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,10 – 5,01 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,66 – 4,57 (м, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,8, 5,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,69 – 2,65 (м, 1H), 2,41 – 2,29 (м, 1H).

**Пример 195: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,74 (с, 1H), 9,39 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 2H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,55 – 4,47 (м, 4H), 4,47 – 4,40 (м, 1H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,75 – 2,66 (м, 1H), 2,43 – 2,28 (м, 1H).

**Пример 196: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,74 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 – 7,74 (м, 2H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,44 – 7,33 (м, 2H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,39 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,79 – 2,62 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 197: (S)-2-(4-(6-((6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,73 (с, 1H), 8,79 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,22 – 8,03 (м, 3H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,57 – 7,47 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтд, J = 11,4, 8,3, 6,4 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,3, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 1,62 – 1,48 (м, 2H), 1,45 – 1,27 (м, 2H).

**Пример 198: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,60 – 7,45 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,78 – 2,63 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 199: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((2-цианопропан-2-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-((2-цианопропан-2-ил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 – 7,72 (м, 2H), 7,66 – 7,52 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтд, J = 11,3, 8,2, 6,3 Гц, 1H), 2,44 – 2,25 (м, 1H), 1,72 (с, 6H).

**Пример 200: 2-(4-(6-((4-хлор-6-(((R)-1-цианоэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((4-хлор-6-(((R)-1-цианоэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,89 – 7,74 (м, 2H), 7,72 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,17 – 4,94 (м, 2H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,86 – 2,65 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 6,9 Гц, 1H), 1,55 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

**Пример 201: 2-(4-(6-((4-хлор-6-(((S)-1-цианоэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((4-хлор-6-(((S)-1-цианоэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 2H), 7,56 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,20 – 4,95 (м, 2H), 4,74 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,84 – 2,65 (м, 1H), 2,47 – 2,27 (м, 1H), 1,55 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

**Пример 202: (R)-2-(4-(6-((6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(R)-2-(4-(6-((6-((1-цианоциклопропил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,73 (с, 1H), 8,79 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,17 – 8,03 (м, 2H), 7,95 – 7,79 (м, 3H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 11,2, 6,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,04 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,60 – 4,50 (м, 2H), 4,49 – 4,36 (м, 2H), 3,83 – 3,70 (м, 2H), 1,58 – 1,50 (м, 2H), 1,33 (д, J = 4,1 Гц, 5H), 0,61 (с, 3H).

**Пример 203: (S)-2-(4-(2-((4-карбамоил-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(2-((4-карбамоил-2-фторбензил)окси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,72 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,53 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 10,4, 6,1 Гц, 1H), 7,82 – 7,62 (м, 5H), 7,43 (дд, J = 11,3, 5,9 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,27 (тт, J = 7,5, 3,8 Гц, 1H), 5,01 – 4,92 (м, 1H), 4,85 – 4,64 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,2 Гц, 1H), 2,57 (ддт, J = 11,6, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 1,96 (с, 1H).

**Пример 254: (S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1223** и **I-82**. ЭР/МС m/z: 611,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,89 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,59 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,13 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,79 – 4,59 (м, 3H), 4,53 (дд, J = 11,6, 6,7 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,75 (с, 3H).

**Пример 255: (S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1224** и **I-82**. ЭР/МС m/z: 629,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,85 (с, 1H), 8,13 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,73 – 7,61 (м, 3H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,10 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,56 (м, 3H), 4,52 (дд, J = 11,5, 6,8 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,40 (с, 3H), 0,74 (с, 3H).

**Пример 256: 2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1139** и **I-1180**. ЭР/МС m/z: 628,4 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 7,90 (ддд, J = 10,0, 7,5, 2,3 Гц, 2Н), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1Н), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 2Н), 7,43 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1Н), 5,83 (с, 2Н), 4,67 – 4,37 (м, 6Н), 4,24 (с, 1Н), 4,11 (д, J = 6,3 Гц, 1Н), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 3Н), 0,90 – 0,78 (м, 2Н), 0,73 (д, J = 5,0 Гц, 2Н).

**Пример 257: (S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-хлортиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1223** и **I-1076**. ЭР/МС m/z: 607,5 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,93 (с, 1Н), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1Н), 7,88 (дд, J = 8,3, 7,4 Гц, 1Н), 7,82 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,42 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,35 (д, J = 10,8 Гц, 1Н), 7,23 (д, J = 7,3 Гц, 1Н), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,64 (с, 2Н), 5,16 (д, J = 6,4 Гц, 1Н), 4,79 – 4,61 (м, 3Н), 4,52 (дд, J = 11,7, 6,6 Гц, 1Н), 4,01 (д, J = 9,0 Гц, 1Н), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1Н), 2,38 (с, 3Н), 1,37 (с, 3Н), 0,73 (с, 3Н).

**Пример 258: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2-фтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2-фтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1244** и **I-1076**. ЭР/МС m/z: 622,3 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,93 (с, 1Н), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1Н), 7,88 (дд, J = 8,3, 7,4 Гц, 1Н), 7,82 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,42 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,35 (д, J = 10,8 Гц, 1Н), 7,23 (д, J = 7,3 Гц, 1Н), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,64 (с, 2Н), 5,16 (д, J = 6,4 Гц, 1Н), 4,79 –

4,61 (м, 3H), 4,52 (дд, J = 11,7, 6,6 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 0,73 (с, 3H).

**Пример 260: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-((3'-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-4',5-дифтор-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-((3'-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-4',5-дифтор-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1183** и **I-1076**. ЭР/МС m/z: 635,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,69 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,29 – 7,15 (м, 3H), 7,04 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J = 8,3, 4,3, 2,1 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,94 (с, 1H), 4,64 – 4,52 (м, 3H), 4,52 – 4,40 (м, 3H), 3,96 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,47 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 (с, 3H), 0,66 (с, 3H).

**Пример 261: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2-фтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2-фтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1090** и **I-1076**. ЭР/МС m/z: 604,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,67 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 9,3, 7,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,52 – 4,42 (м, 3H), 4,14 (с, 3H), 3,97 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,79 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,64 (с, 3H).

**Пример 262: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1139** и **I-1076**. ЭР/МС m/z: 636,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,79 – 7,60 (м, 2H), 7,30 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,27 – 7,18 (м, 2H), 5,69 (с, 2H), 4,93 (с, 1H), 4,67 – 4,49 (м, 3H), 4,49 –

4,35 (м, 3H), 3,96 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,44 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,64 (с, 3H).

**Пример 263: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1145** и **I-1231**. ЭР/МС m/z: 640,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,69 (с, 1H), 7,95 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 10,6, 5,7, 2,1 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,09 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,1, 1,6 Гц, 1H), 4,67 – 4,56 (м, 2H), 4,56 – 4,50 (м, 2H), 4,43 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,54 – 1,39 (м, 6H), 0,77 (с, 3H).

**Пример 264: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1145** и **I-1076**. ЭР/МС m/z: 618,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,64 – 4,40 (м, 6H), 3,97 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,44 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,64 (с, 3H).

**Пример 265: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1139** и **I-1185**. ЭР/МС m/z: 658,6 ($M+H^+$). $^1$H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,67 (с, 1H), 7,95 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,82–7,64 (м, 3H), 7,59

(д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,68–4,51 (м, 4H), 4,42 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,50–1,40 (м, 6H), 0,77 (с, 3H).

**Пример 270: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1244** и **I-1231**. ЭР/МС m/z: 644,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,83 (с, 1H), 8,09 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,88 – 7,79 (м, 1H), 7,79 – 7,66 (м, 3H), 5,82 (с, 2H), 5,16 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,82 – 4,66 (м, 2H), 4,66 – 4,47 (м, 2H), 4,18 (с, 3H), 3,99 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 0,81 (с, 3H).

**Пример 273: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1090** и **I-1231**. ЭР/МС m/z: 626,9 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,85 (с, 1H), 8,11 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98 – 7,82 (м, 2H), 7,76 – 7,63 (м, 2H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,17 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,84 – 4,64 (м, 3H), 4,57 (дд, J = 11,6, 6,8 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,00 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 0,81 (с, 3H).

**Пример 281A: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1207** и **I-1185**, затем проводили препаративную хиральную СФХ (колонка Daicel Chiralpak AD-H, элюент $EtOH/CO_2$) на полученном рацемическом продукте; **Пример 281A** представляет собой два стереоизомера более позднего

элюирования. ЭР/МС m/z: 610,5 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,83 (с, 1H), 8,09 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J = 10,6, 5,6, 2,1 Гц, 1H), 7,74 – 7,64 (м, 2H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,17 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,67 (м, 1H), 4,64 – 4,52 (м, 2H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 0,81 (с, 3H).

**Пример 281B: (R)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(R)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1207** и **I-1185**, затем проводили препаративную хиральную СФХ (колонка Daicel Chiralpak AD-H, элюент $EtOH/CO_2$) на полученном рацемическом продукте; **Пример 281B** представляет собой два стереоизомера более раннего элюирования. ЭР/МС m/z: 610,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,84 (с, 1H), 8,10 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 – 7,78 (м, 2H), 7,74 – 7,64 (м, 2H), 7,04 – 6,91 (м, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,17 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 4,65 – 4,52 (м, 2H), 4,00 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 0,81 (с, 3H).

**Пример 282: 1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1090** и **I-1185**. ЭР/МС m/z: 626,7 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,79 (с, 1H), 8,05 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,83 (м, 2H), 7,68 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,14 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,66 (м, 2H), 4,66 – 4,51 (м, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,99 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,48 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 0,80 (с, 3H).

**Пример 283: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1207** и **I-105**. ЭР/МС m/z: 610,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 11,0, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 4,98 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,65 – 4,43 (м, 4H), 3,94 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 0,68 (с, 3H).

**Пример 290: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1207** и **I-82**. ЭР/МС m/z: 592,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,87 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,12 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,80 – 4,59 (м, 3H), 4,52 (дд, J = 11,5, 6,8 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 0,75 (с, 3H).

**Пример 313: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1130** и **I-14**. ЭР/МС m/z: 653,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,2, 8,3 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,56 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 16,8, 8,9 Гц, 1H), 2,37 (дд, J = 19,2, 8,8 Гц, 1H).

**Пример 315: 2-(2-хлор-5-фтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2-хлор-5-фтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1090** и **I-1278**. ЭР/МС m/z: 602,0 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,11 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1Н), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1Н), 7,45 (д, J = 11,8 Гц, 1Н), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,73 (с, 2Н), 4,63 (т, J = 5,1 Гц, 2Н), 4,54 (с, 2Н), 4,11 (с, 3Н), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2Н), 3,22 (с, 3Н).

**Пример 337: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1076** и **I-1078**. ЭР/МС m/z: 655,0 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,48 (с, 1Н), 8,17 (т, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,89 (дд, J = 10,4, 8,1 Гц, 1Н), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1Н), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,37 – 7,27 (м, 3Н), 5,81 (с, 2Н), 5,00 (д, J = 6,6 Гц, 1Н), 4,56 – 4,38 (м, 3Н), 4,33 (д, J = 16,8 Гц, 1Н), 3,92 (с, 26Н), 3,78 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 2,24 (с, 3Н), 2,17 (с, 1Н), 2,13 (с, 2Н), 2,08 (с, 1Н), 1,31 (с, 3Н), 0,59 (с, 3Н).

**Пример 338: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-108** и **I-1078**. ЭР/МС m/z: 677,0 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,35 (с, 1Н), 8,19 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,96 – 7,81 (м, 2Н), 7,62 (дд, J = 7,4, 2,7 Гц, 1Н), 7,56 – 7,43 (м, 2Н), 5,92 (с, 2Н), 5,03 (д, J = 6,5 Гц, 1Н), 4,59 – 4,48 (м, 2Н), 4,47 –

4,35 (м, 2H), 3,91 (с, 33H), 3,74 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 2,25 – 2,01 (м, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,61 (с, 3H).

**Пример 339: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-82** и **I-1089**. ЭР/МС m/z: 625,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 8,2, 3,2 Гц, 2H), 7,47 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 2H), 4,44 (дд, J = 11,1, 6,8 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,81 – 3,70 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 340: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-82** и **I-1078**. ЭР/МС m/z: 658,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,19 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,96 – 7,76 (м, 3H), 7,62 (дд, J = 8,4, 2,9 Гц, 2H), 7,46 (дд, J = 11,4, 6,2 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 2H), 4,48 – 4,33 (м, 2H), 3,81 – 3,70 (м, 2H), 2,18 (с, 1H), 2,13 (с, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 341: 2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-108** и **I-1336**. ЭР/МС m/z: 644,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,35 (с, 1H), 8,17 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,99 – 7,84 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 7,6, 1,6

Гц, 1H), 7,56 – 7,38 (м, 3H), 7,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,48 (м, 2H), 4,47 – 4,35 (м, 2H), 3,75 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,61 (с, 3H).

**Пример 342: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-82** и **I-1090**. ЭР/МС m/z: 608,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,01 – 7,89 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,57 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 2H), 4,48 – 4,34 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,82 – 3,70 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,36 – 1,22 (м, 1H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 343: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метилциклопропил)метокси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-((1-метилциклопропил)метокси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1085** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 634,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 2H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 9,5, 6,1 Гц, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,1, 3,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,30 (с, 2H), 2,72 (с, 1H), 2,40 (ддд, J = 11,4, 8,9, 5,6 Гц, 1H), 1,24 (с, 1H).

**Пример 344: (S)-2-(4-(6-((5-циклобутокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-циклобутокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1084** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 620,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,88 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м,

2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,19 – 5,04 (м, 2H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,30 (с, 1H), 2,73 (дт, J = 11,6, 7,7 Гц, 1H), 2,40 (ддт, J = 9,4, 7,3, 5,0 Гц, 3H), 2,22 – 2,07 (м, 2H), 1,78 (к, J = 10,3 Гц, 1H), 1,68 – 1,52 (м, 1H), 1,24 (с, 1H).

**Пример 345: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-108** и **I-1090**. ЭР/МС m/z: 626,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,36 (с, 1H), 8,05 – 7,88 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J = 17,4, 11,3, 3,7 Гц, 2H), 6,99 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,60 – 4,49 (м, 2H), 4,48 – 4,37 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,75 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 346: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-108** и **I-1089**. ЭР/МС m/z: 644,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,11 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,99 – 7,86 (м, 2H), 7,63 (дт, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,56 – 7,44 (м, 2H), 5,84 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,49 (м, 2H), 4,48 – 4,36 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,61 (с, 3H).

**Пример 347: (S)-2-(4-(6-((5-(3-(дифторметил)циклобутокси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(3-(дифторметил)циклобутокси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1080** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 670,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,77 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 – 7,88 (м, 2H), 7,79

(дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,29 – 5,86 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,20 – 5,05 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,55 (дд, J = 7,2, 2,4 Гц, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,20 – 2,11 (м, 2H).

**Пример 348: (S)-2-(4-(6-((5-((1-ацетилазетидин-3-ил)окси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-((1-ацетилазетидин-3-ил)окси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1081** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 663,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99 – 7,89 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,45 (дт, J = 6,5, 3,0 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,41 (м, 4H), 4,36 (дт, J = 8,8, 5,9 Гц, 1H), 4,23 (т, J = 9,4 Гц, 2H), 3,92 – 3,85 (м, 1H), 2,72 (с, 1H), 2,39 (с, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,24 (с, 1H), 0,94 (д, J = 6,7 Гц, 1H).

**Пример 349: (S)-2-(4-(6-((2-этокси-4-метилтиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((2-этокси-4-метилтиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1093** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 607,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 0H), 7,95 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J = 8,4, 4,2, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,4, 5,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,33 – 7,15 (м, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 8,4, 5,8 Гц, 2H), 4,74 (тд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 2H), 4,55 – 4,47 (м, 3H), 4,46 – 4,38 (м, 1H), 4,34 (к, J = 7,1 Гц, 3H), 2,72 (дт, J = 16,1, 7,5 Гц, 1H), 2,38 (тд, J = 15,1, 6,4 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,31 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

**Пример 350: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1082** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 648,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,80 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,89 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,24 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,60 (м, 1H), 2,40 (к, J = 9,0 Гц, 1H).

**Пример 351: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1090** и **I-14**. ЭР/МС m/z: 598,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,11 (с, 1H), 8,03 – 7,87 (м, 2H), 7,59 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,07 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,76 (с, 1H), 4,70 – 4,42 (м, 4H), 4,41 – 4,29 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,68 (с, 1H), 2,34 (д, J = 1,9 Гц, 1H).

**Пример 352: (S)-2-(4-(6-((5-(2,2-дифторэтокси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(2,2-дифторэтокси)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1083** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 630,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,76 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,88 (м, 2H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,42 (тт, J = 53,8, 3,1 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,11 – 5,02 (м, 1H), 4,85 – 4,71 (м, 3H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,40 – 4,30 (м, 1H), 2,76 – 2,65 (м, 1H), 2,42 – 2,30 (м, 1H).

**Пример 353: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-2-этокситиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-2-этокситиазол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1094** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 627,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,74 (м, 2H), 7,65 – 7,52 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,34 – 7,14 (м, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,06 (дкд, J = 13,5, 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (тд, J = 15,3, 7,1 Гц, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 1H), 4,55 – 4,29 (м, 5H), 2,78 – 2,67 (м, 1H), 2,39 (дк, J = 10,8, 7,5 Гц, 1H), 1,32 (т, J = 7,0 Гц, 2H).

**Пример 365: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1273** и **I-108**. ЭР/МС m/z: 680,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,61 – 7,54 (м, 1H), 7,54 – 7,49 (м, 1H), 7,47 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,48 (м, 2H), 4,46 – 4,34 (м, 2H), 3,74 (к, J = 8,7 Гц, 1H), 2,81 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 366: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1059** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 714,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,08 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 1H), 7,82 – 7,73 (м, 2H), 7,64 – 7,48 (м, 3H), 7,38 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,11 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,06 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,6, 6,9 Гц, 1H), 4,67 – 4,53 (м, 1H), 4,53 – 4,45 (м, 2H), 4,42 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,35 (дд, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,72 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H), 1,23 (с, 2H).

**Пример 376: (S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((4-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((4-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1097** и **I-1344**. ЭР/МС m/z: 653,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,99 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 25,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,88 – 4,23 (м, 5H), 2,74 (с, 1H), 2,38 (с, 1H)

**Пример 377: (S)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(2-((4-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(2-((4-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1245** и **I-1235**. ЭР/МС m/z: 654,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,88 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,86 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,13 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,99 – 4,25 (м, 5H), 2,71 (д, J = 27,8 Гц, 1H), 2,42 – 2,25 (м, 1H).

**Пример 378: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточного соединения **I-1078** и **I-1235**. ЭР/МС m/z: 667,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,19 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,02 – 7,91 (м, 1H), 7,83 – 7,60 (м, 1H), 7,49 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,12 (с, 1H), 4,95 – 4,21 (м, 5H), 2,55 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 2,13 (т, J = 18,7 Гц, 3H).

**Пример 398: 2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1273** и **I-1201**. ЭР/МС m/z: 686,8 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 (с, 1H), 8,19 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 – 7,50 (м, 3H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,79 – 3,62 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 1,04 – 0,92 (м, 2H), 0,86 (д, J = 4,8 Гц, 2H).

**Пример 399: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1273** и **I-1229**. ЭР/МС m/z: 645,5 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,32 – 8,10 (м, 2H), 8,04 – 7,91 (м, 2H), 7,90 – 7,71 (м, 2H), 7,59 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,51 (с, 1H), 5,10 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,78 – 4,58 (м, 3H), 4,49 (дд, J = 11,6, 6,7 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,82 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 2,96 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,71 (с, 3H).

**Пример 400: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(3-фтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(3-фтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1090** и **I-1326**. ЭР/МС m/z: 590,7 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,87 (с, 1H), 8,29 – 8,12 (м, 2H), 7,95 – 7,75 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,46 – 7,25 (м, 2H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,80 – 4,55 (м, 3H), 4,46 (дд, J = 11,5, 6,8 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,80 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,77 – 3,68 (м, 1H), 1,31 (с, 3H), 0,66 (с, 3H).

**Пример 406: (S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-8** и **I-1314**. ЭР/МС m/z: 617,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,22 (с, 1H), 8,02 (т, J = 2,3 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 10,7, 6,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,56 (м, 3H), 7,19 (дд, J = 11,1, 5,7 Гц, 1H), 7,07 (т, J = 54,8 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,16 – 5,05 (м, 1H), 4,58 (тт, J = 14,4, 7,0 Гц, 2H), 4,49 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 2,78 – 2,64 (м, 1H), 2,47 – 2,34 (м, 1H).

**Пример 407: (S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-108** и **I-1314**. ЭР/МС m/z: 635,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,11 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,05 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,7, 6,5 Гц, 1H), 7,70 – 7,55 (м, 3H), 7,29 – 7,21 (м, 1H), 7,10 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,14 (ддд, J = 14,5, 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,70 – 4,51 (м, 3H), 4,48 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 4,40 (дт, J = 9,2, 5,8 Гц, 1H), 2,82 – 2,72 (м, 1H), 2,44 (ддд, J = 16,2, 9,1, 4,0 Гц, 1H).

**Пример 408: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(2-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(2-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-108** и **I-1317**. ЭР/МС m/z: 636,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,72 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,12 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 10,4, 6,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 11,6, 5,9 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,14 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 4,74 – 4,56 (м, 3H), 4,56 – 4,48 (м, 2H), 4,45 – 4,36 (м, 1H), 2,82 – 2,71 (м, 1H), 2,47 – 2,39 (м, 1H).

**Пример 409: 2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((3S,4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((3S,4R)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1292** и **I-1315**. ЭР/МС m/z: 649,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,57 (с, 1H), 8,20 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 10,8, 6,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,56 (м, 3H), 7,21 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,24 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,55 (дд, J = 10,9, 1,4 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,23 (дд, J = 11,0, 6,7 Гц, 1H), 4,13 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 3,67 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,88 (гепт., J = 7,1 Гц, 1H), 0,57 (д, J = 7,0 Гц, 3H). Пример 410: 2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

**Пример 410: 2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1190** и **I-1089**. ЭР/МС m/z: 632,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,8, 6,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,53 (м, 3H), 7,23 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,20 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,08 (с, 1H), 0,85 – 0,79 (м, 2H), 0,79 – 0,72 (м, 2H).

**Пример 411: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1190** и **I-1090**. ЭР/МС m/z: 614,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,66 – 7,56 (м, 2H), 7,15 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70

(с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,20 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,08 (с, 1H), 0,89 – 0,84 (м, 2H), 0,77 (к, J = 4,8 Гц, 2H).

**Пример 412: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1190** и **I-107**. ЭР/МС m/z: 651,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,18 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,88 – 7,79 (м, 2H), 7,64 – 7,52 (м, 2H), 7,22 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,83 – 5,77 (м, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,20 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 0,85 – 0,79 (м, 2H), 0,78 – 0,73 (м, 2H).

**Пример 413: 2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1190** и **I-1316**. ЭР/МС m/z: 663,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,11 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,92 – 7,83 (м, 2H), 7,65 – 7,57 (м, 2H), 7,29 – 6,90 (м, 3H), 5,82 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 0,85 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 0,80 – 0,74 (м, 2H).

**Пример 414: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-82** и **I-107**. ЭР/МС m/z: 645,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,55 (с, 1H), 8,18 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,79 (м, 3H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,23 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,84 (д, J =

6,8 Гц, 1H), 4,56 (дд, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 11,1, 6,9 Гц, 1H), 4,36 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,85 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).

**Пример 415: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-82** и **I-1315**. ЭР/МС m/z: 663,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,55 (с, 1H), 8,21 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 10,7, 6,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,56 (м, 3H), 7,23 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 4,84 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 (дд, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 4,43 (дд, J = 11,3, 7,0 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,86 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).

**Пример 416: (S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-82** и **I-1314**. ЭР/МС m/z: 645,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,55 (с, 1H), 8,02 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 10,7, 6,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,54 (м, 3H), 7,22 (дд, J = 12,0, 5,7 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 4,84 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,57 (дд, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 4,43 (дд, J = 11,3, 7,0 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,86 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).

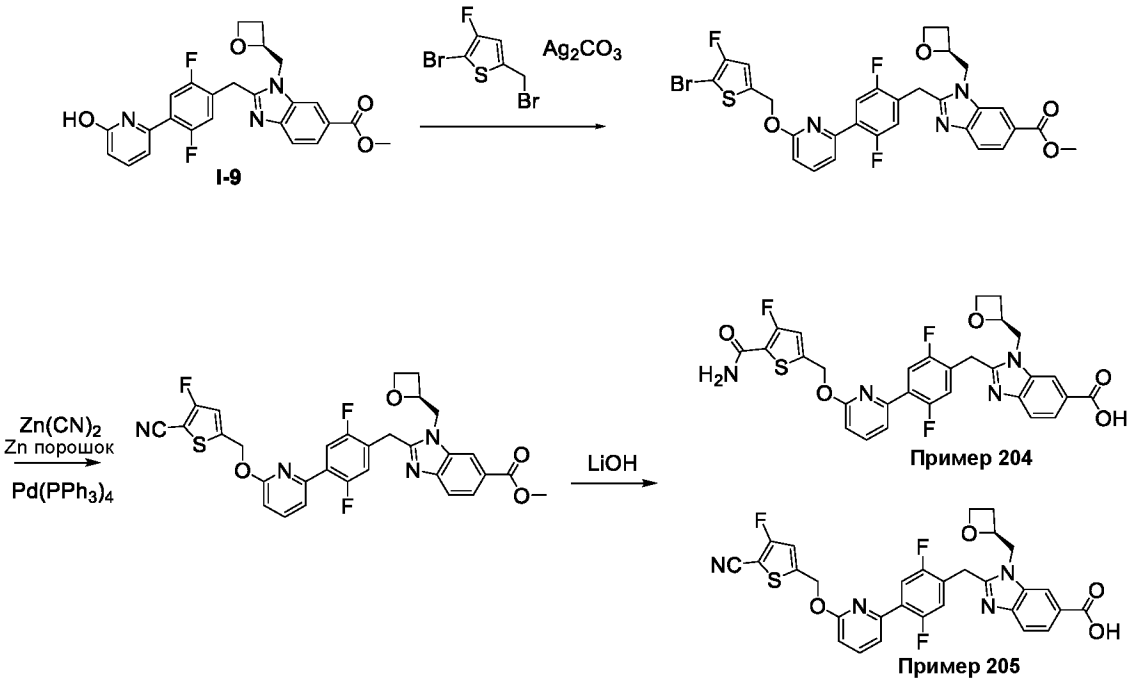
**Пример 417: 2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 10, с использованием промежуточных соединений **I-1190** и **I-1273**. ЭР/МС m/z: 668,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,10 (с, 1H), 8,86 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,13 (д, J =

1,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 1H), 7,83 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,3, 1,2 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,24 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 2,81 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 0,90 – 0,81 (м, 2H), 0,76 – 0,68 (м, 2H).

**Пример 204 и 205: 2-[[4-[6-[(5-карбамоил-4-фтор-2-тиенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 204) и 2-[[4-[6-[(5-циано-4-фтор-2-тиенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 11**




**Метил-2-[[4-[6-[(5-бром-4-фтор-2-тиенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** К раствору метил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (150 мг, 0,32 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли 2-бром-5-(бромметил)-3-фтортиофен (106 мг, 0,39 ммоль) и карбонат серебра (270 мг, 0,97 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит, фильтр промывали EtOAc (10 мл) и фильтрат затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 660,0 ($M+H^+$).

**Метил-2-[[4-[6-[(5-циано-4-фтор-2-тиенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** Метил-2-[[4-[6-[(5-бром-4-фтор-2-тиенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (60 мг, 0,09 ммоль), цианид цинка (16 мг, 0,14 ммоль), порошок цинка (0,3 мг, 0,005 ммоль) и Pd ($PPh_3$)$_4$ (42 мг, 0,037 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) дегазировали путем барботирования аргона в течение 1 мин, герметизировали и нагревали до 100°C в течение 20 часов. По завершении смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент: EtOAc / гексан) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 605,1 (M+1).

**2-[[4-[6-[(5-карбамоил-4-фтор-2-тиенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 204) и 2-[[4-[6-[(5-циано-4-фтор-2-тиенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 205):** Метил-2-[[4-[6-[(5-циано-4-фтор-2-тиенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (7,0 мг, 0,012 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,4 мл) и добавляли водный гидроксид лития (0,3 М, 0,12 мл, 0,035 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 4 минут, затем охлаждали до КТ и разводили 5% водной лимонной кислотой до pH ~5. Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: градиент MeCN/вода с 0,1% ТФУ), который затем разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (5 x20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением продуктов.

**2-[[4-[6-[(5-карбамоил-4-фтор-2-тиенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 204):** ЭР/МС: 609,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,87 (м, 2H), 7,83 – 7,76 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,69 (м, 1H), 2,41 (д, J = 9,4 Гц, 1H).

**2-[[4-[6-[(5-циано-4-фтор-2-тиенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 205):** ЭР/МС: 591,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,25 – 7,16 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,2, 2,7 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,56 (м, 3H), 4,51 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 4,44 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,88 – 2,71 (м, 1H), 2,56 – 2,43 (м, 1H).

**Пример 206: (S)-2-(4-(6-((5-карбамоил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-карбамоил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 11. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 2H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,72 (дтд, J = 11,1, 8,2, 6,4 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 8,9, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 207: (S)-2-(4-(6-((5-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 11. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,83 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,79 – 2,62 (м, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,3, 9,1, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 208: (S)-2-(4-(6-((6-карбамоил-4-фторпиридин-3-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

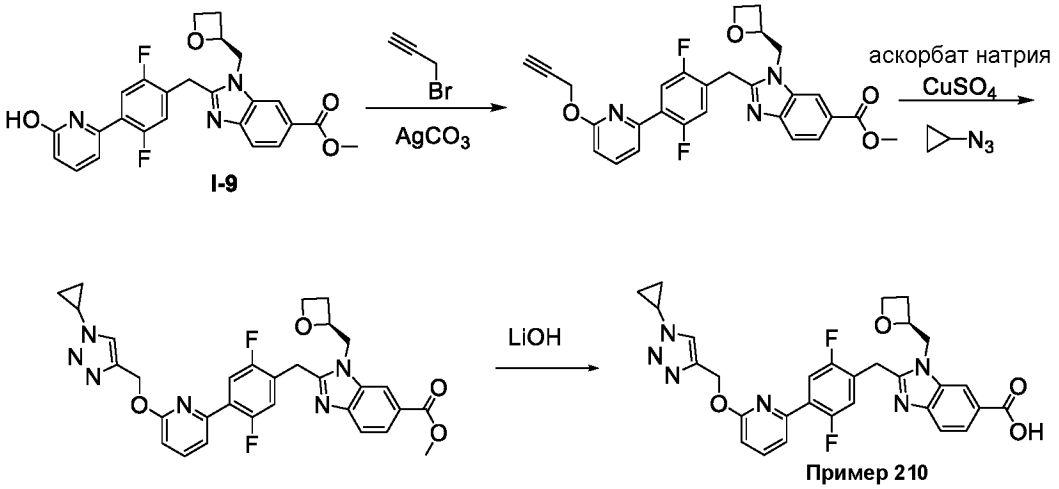
(S)-2-(4-(6-((6-карбамоил-4-фторпиридин-3-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 11. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,84 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95 – 7,84 (м, 1H), 7,81 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,73 – 7,46 (м, 3H), 7,20 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,76 (с, J = 2,5 Гц, 2H), 5,17 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,9, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,57 (м, 2H), 4,52 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 4,45 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,49 (т, J = 9,2 Гц, 1H).

**Пример 209: (S)-2-(4-(6-((5-карбамоилпиразин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-карбамоилпиразин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 11. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,83 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,80 (м, 2H), 7,71 – 7,60 (м, 2H), 7,54 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,16 – 4,98 (м, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,70 – 4,60 (м, 1H), 4,58 – 4,42 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,62 (м, 1H), 2,44 – 2,33 (м, 1H).

**Пример 210: 2-[[4-[6-[(1-циклопропилтриазол-4-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 12**




**Метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-проп-2-инокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** К раствору метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-

карбоксилата (100 мг, 0,21 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли 3-бромпроп-1-ин (35 мг, 0,23 ммоль) и карбонат серебра (117 мг, 0,42 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После этого реакционную смесь фильтровали через целит, фильтр промывали EtOAc (10 мл) и фильтрат затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 504,2 ($M+H^+$).

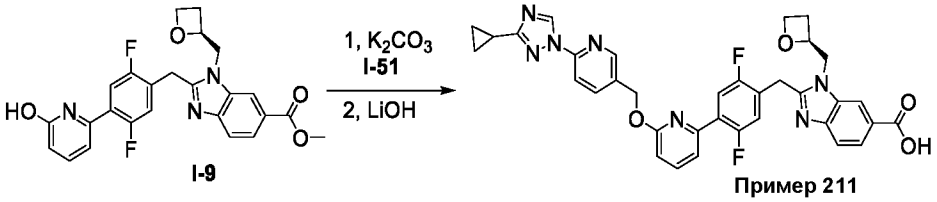
**Метил-2-[[4-[6-[(1-циклопропилтриазол-4-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** К раствору метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-проп-2-инокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (66,0 мг, 0,13 ммоль) в трет-бутаноле (1 мл) добавляли пентагидрат сульфата меди (II) (6,55 мг, 0,02 ммоль), натриевую соль L-аскорбиновой кислоты (5,19 мг, 0,02 ммоль) и азидоциклопропан (33,5 мг, 0,26 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. После этого реакционную смесь разбавляли EtOAc и хлоридом аммония, органический слой промывали бикарбом, сушили над $MgSO_4$ и фильтрат затем концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 587,2 ($M+H^+$).

**2-[[4-[6-[(1-циклопропилтриазол-4-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 210):** К раствору метил-2-[[4-[6-[(1-циклопропилтриазол-4-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (98,0 мг, 0,06 ммоль) в 3 мл ацетонитрила и 1 мл воды добавляли водный LiOH (0,04 мл, 0,17 ммоль, 2 М). Затем раствор перемешивали при КТ в течение ночи. На следующий день добавляли каплю ТФУ, затем концентрировали в 1 мл ДМФА. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой хроматографией 10-58% ACN/воды с добавлением 0,1% ТФУ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли EtOAc и добавляли 1 мг бикарбоната натрия на мл растворителя ВЭЖХ. Водный слой отделяли и органический промывали дважды водой, затем солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 26,0 мг 2-[[4-[6-[(1-циклопропилтриазол-4-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты. **Пример 210**. ЭР/МС m/z: 573,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,25 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 7,94 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 – 7,47 (м, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H),

5,48 (с, 2H), 5,08 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,99 (тт, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 3,30 (с, 2H), 2,80 – 2,69 (м, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H), 1,21 – 1,13 (м, 2H), 1,14 – 1,04 (м, 2H).

**Пример 211: 2-[[4-[6-[[6-(3-циклопропил-1,2,4-триазол-1-ил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 13**

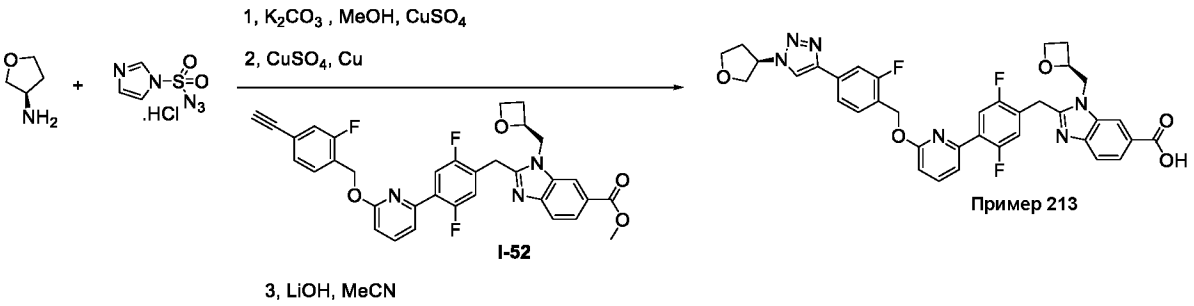



**2-[[4-[6-[[6-(3-циклопропил-1,2,4-триазол-1-ил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 211):** К раствору метил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (47 мг, 0,1 ммоль) в 1 мл ДМФА добавляли [6-(3-циклопропил-1,2,4-триазол-1-ил)-3-пиридил]метил-4-метилбензолсульфонат (**I-51**) (37,4 мг, 0,1 ммоль) и карбоната калия (70 мг, 0,5 ммоль). Его перемешивали в течение 2 часов. После этого раствор разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. К неочищенному продукту добавляли 1 мл ACN и 0,3 мл 2 н гидроксида лития. Смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин с последующим добавлением 0,3 мл уксусной кислоты к смеси. Смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУ) с получением **примера 211**. ЭР/МС: 650,3 (M+H+). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (с, 1H), 8,63 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,15 (тд, J = 8,7, 1,8 Гц, 2H), 7,98 – 7,78 (м, 3H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,25 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 5,00 – 4,91 (м, 1H), 4,84 – 4,64 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,95 – 2,75 (м, 1H), 2,65 – 2,43 (м, 1H), 2,14 (ддд, J = 13,3, 8,3, 5,1 Гц, 1H), 1,15 – 0,97 (м, 4H).

**Пример 212: (S)-2-(4-(6-((6-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-(4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 13. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,66 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,24 – 8,04 (м, 3H), 7,90 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,36 – 5,16 (м, 1H), 5,05 – 4,91 (м, 1H), 4,82 – 4,74 (м, 3H), 4,68 (ддд, J = 13,2, 9,3, 5,3 Гц, 1H), 4,52 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,85 (дк, J = 11,5, 8,0 Гц, 1H), 2,56 (тт, J = 11,0, 7,2 Гц, 1H), 2,06 (ддд, J = 13,4, 8,7, 5,0 Гц, 1H), 1,09 – 0,96 (м, 2H), 0,94 – 0,78 (м, 2H). **Пример 213: 2-[[4-[6-[[6-(4-циклопропилтриазол-1-ил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 14**




**2-[[4-[6-[[6-(4-циклопропилтриазол-1-ил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 213):** Суспензию (3R)-тетрагидрофуран-3-амина (12 мг, 0,14 ммоль), гидрохлорида 1H-имидазол-1-сульфонилазида (36 мг, 0,17 ммоль), карбоната калия (38 мг, 0,28 ммоль) и пентагидрата сульфата меди (3,5 мг, 0,014 ммоль) в 1 мл MeOH перемешивали в течение ночи. К суспензии добавляли уксусную кислоту (33 мг, 0,55 ммоль). Метил-2-[[4-[6-[(4-этинил-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (60 мг, 0,1 ммоль), сульфат меди (2 мг в 0,1 мл воды) и порошок меди (20 мг) добавляли к смеси, которую затем перемешивали в течение ночи. На следующий день реакционную смесь фильтровали с помощью целита и промывали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. К неочищенному продукту добавляли 1 мл ACN и 0,3 мл 2 н гидроксида лития. Смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин. К смеси добавляли 0,3 мл уксусной кислоты. Смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУ) с

получением **примера 213**. ЭР/МС: 697,2 (M+H+). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,74 (м, 2H), 7,74 – 7,54 (м, 5H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,40 (ддт, J = 8,2, 5,6, 2,9 Гц, 1H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,74 – 4,62 (м, 1H), 4,55 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 4,20 (к, J = 7,8 Гц, 1H), 4,16 – 4,07 (м, 2H), 3,97 (тд, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 2,94 – 2,82 (м, 1H), 2,76 – 2,49 (м, 2H), 2,43 (дддд, J = 13,6, 8,1, 5,6, 2,9 Гц, 1H).

**Пример 214: (S)-2-(4-(6-((4-(1-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-(1-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 14. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 – 7,61 (м, 2H), 7,61 – 7,54 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,99 – 6,82 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,73 (м, 3H), 4,73 – 4,66 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,98 (тт, J = 7,4, 3,7 Гц, 1H), 2,97 – 2,78 (м, 1H), 2,72 – 2,47 (м, 1H), 1,36 – 1,27 (м, 2H), 1,27 – 1,19 (м, 2H);1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,89 – 7,76 (м, 2H), 7,46 – 7,32 (м, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,21 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 10,3, 1,4 Гц, 1H), 5,20 – 4,98 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 0,27 (с, 10H).

**Пример 215: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 14. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,63 (с, 1H), 8,56 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,72 – 7,60 (м, 3H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,89 (тт, J = 7,5, 5,9 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,33 – 5,21 (м, 1H), 5,22 – 5,12 (м, 2H), 5,12 – 5,03 (м, 2H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,84 – 4,73 (м, 3H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дк, J = 11,5, 8,0 Гц, 1H), 2,67 – 2,45 (м, 1H).

**Пример 216: (S)-2-(4-(6-((4-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 14. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 2H), 7,74 – 7,50 (м, 5H), 7,38 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,75 (м, 2H), 4,75 – 4,64 (м, 1H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,88 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,76 (с, 1H), 2,58 (ддт, J = 11,7, 10,0, 7,2 Гц, 1H).

**Пример 217: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 14. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,73 (м, 2H), 7,72 – 7,52 (м, 5H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,40 (ддт, J = 8,1, 5,5, 2,9 Гц, 1H), 5,33 – 5,19 (м, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 3H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,20 (к, J = 7,6 Гц, 1H), 4,17 – 4,04 (м, 2H), 3,97 (тд, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 2,87 (дк, J = 11,5, 7,9 Гц, 1H), 2,70 – 2,52 (м, 2H), 2,43 (дтд, J = 14,6, 9,5, 8,9, 4,7 Гц, 1H).

**Пример 218: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 14. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,89 – 7,73 (м, 2H), 7,72 – 7,61 (м, 3H), 7,61 – 7,55 (м, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,32 – 5,18 (м, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,77 (м, 3H), 4,77 – 4,64 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (дт, J

= 11,5, 3,3 Гц, 2H), 3,65 (ддд, J = 11,9, 8,4, 6,3 Гц, 2H), 2,97 – 2,78 (м, 1H), 2,74 – 2,49 (м, 1H), 2,25 – 2,11 (м, 4H).

**Пример 219: 2-(4-(6-((4-(1-((1s,3s)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

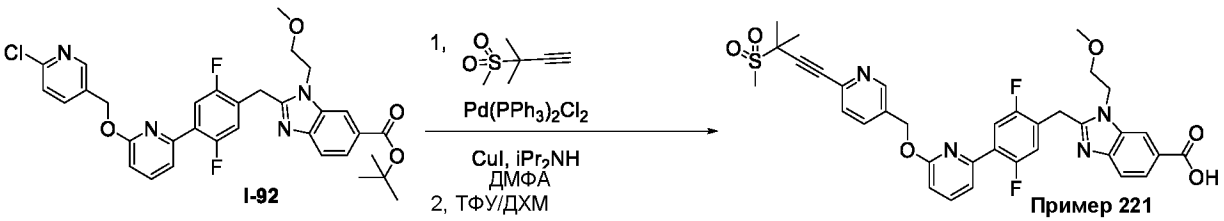
2-(4-(6-((4-(1-((1s,3s)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 14. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,53 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,18 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 19,3, 8,3 Гц, 2H), 7,68 – 7,60 (м, 2H), 7,58 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,3, 5,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,25 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,99 – 4,89 (м, 3H), 4,84 – 4,64 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,02 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,07 – 2,94 (м, 2H), 2,86 (дт, J = 17,0, 7,8 Гц, 1H), 2,71 – 2,44 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

**Пример 220: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 14. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,49 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 8,14 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 – 7,62 (м, 3H), 7,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,68 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,25 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 5,04 – 4,89 (м, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,83 – 4,60 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,3, 5,9 Гц, 1H), 3,59 – 3,40 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,21 – 3,09 (м, 3H), 2,84 (дд, J = 16,3, 9,1 Гц, 1H), 2,63 – 2,46 (м, 1H), 2,05 (с, 1H).

**Пример 221: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[6-(3-метил-3-метилсульфонил-бут-1-инил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

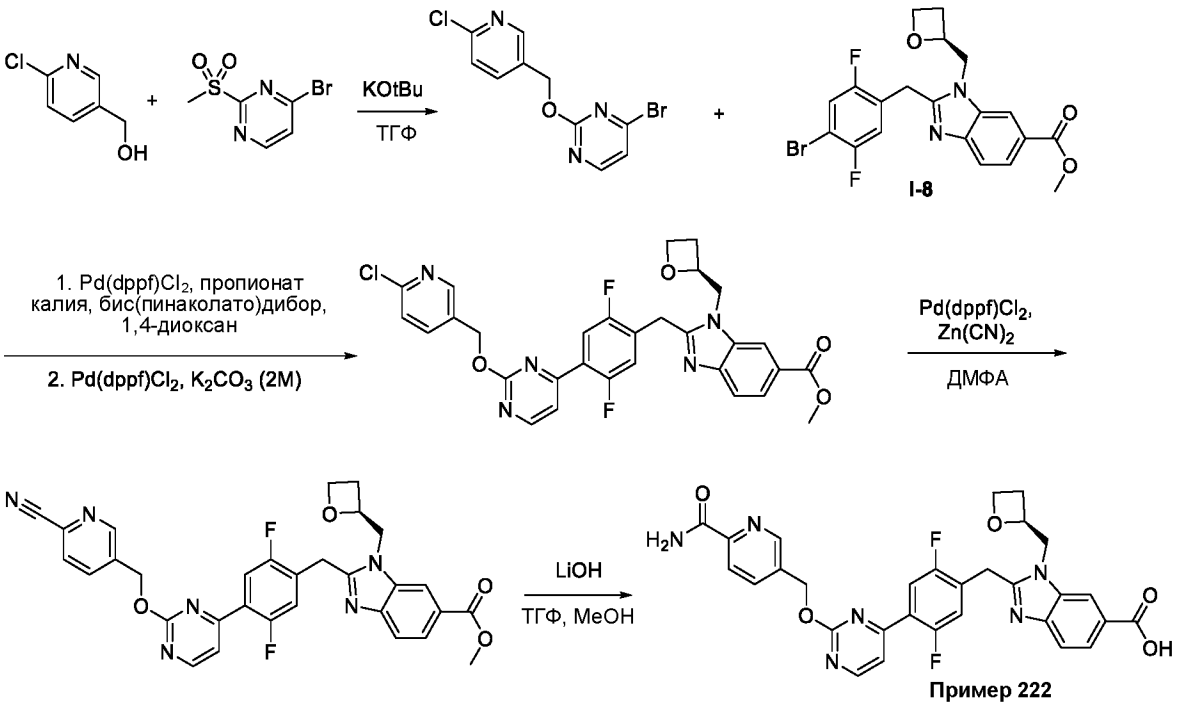
**Процедура 15**




**2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[6-(3-метил-3-метилсульфонил-бут-1-инил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 221):** Трет-бутил-2-[[4-[6-[(6-хлор-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (**I-92**) (50 мг, 0,08 ммоль), 3-метил-3-метилсульфонил-бут-1-ин (35 мг, 0,24 ммоль), йодид меди (3 мг, 0,16 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия хлорид (11,3 мг, 0,016 ммоль) и диизопропиламин (0,11 мл, 0,8 ммоль) суспендировали в ДМФА (0,5 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом. После этого смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. По истечении времени смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором. Органический слой фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Далее к неочищенному продукту добавляли 1 мл ДХМ и 0,4 мл ТФУ. Затем смесь перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли и оставшийся неочищенный продукт растворяли в 1 мл ДМФА. Полученную смесь затем фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода//MeCN 0,1% ТФУ) с получением **примера 221.** ЭР/МС: 675,5 (M+H+): 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,64 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,73 – 7,62 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 14,3, 7,7 Гц, 2H), 7,09 – 7,01 (м, 1H), 6,80 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,40 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,68 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 1,74 (с, 6H).

**Пример 222: (S)-2-(4-(2-((6-карбамоилпиридин-3-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

**Процедура 16**




**4-бром-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиримидин:** Трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ, 2,11 мл, 2,11 ммоль) добавляли по каплям к раствору (6-хлорпиридин-3-ил)метанола (333 мг, 2,32 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°С и раствор перемешивали в течение 15 мин. Затем полученный раствор добавляли по каплям к раствору 4-бром-2-(метилсульфонил)пиримидина (500 мг, 2,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) при-78°С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. После этого смесь нагревали до 0°С и по каплям добавляли воду. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc и насыщенным $NH_4Cl$. Фазы разделяли и органическую фазу сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке продукта.

**Метил(S)-2-(4-(2-((6-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиридин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для промежуточного соединения **I-7**, с использованием метил(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата вместо метил-2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетата и 4-бром-2-((6-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиримидина вместо 4-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-3-фторбензонитрила.

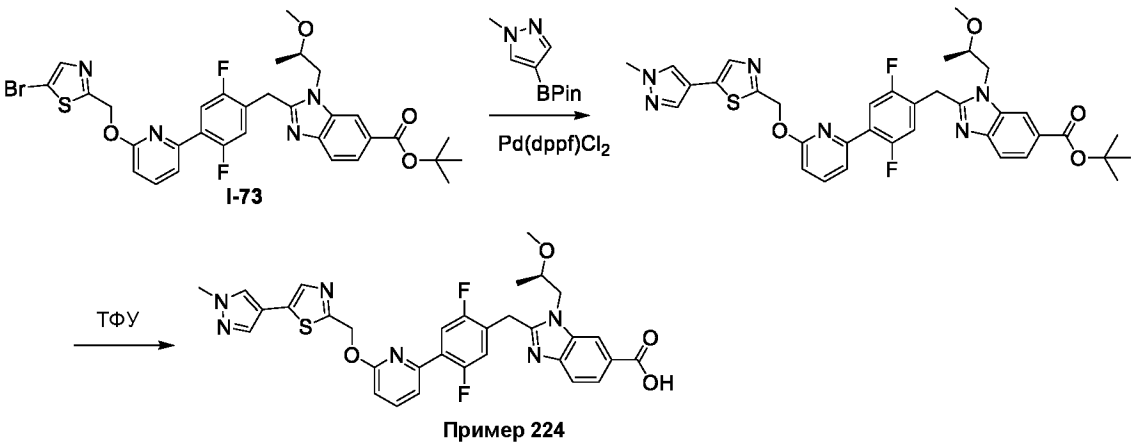
**Метил(S)-2-(4-(2-((6-цианопиридин-3-ил)метокси)пиридин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат:**

Метил(S)-2-(4-(2-((6-хлорпиридин-3-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (50 мг, 0,0845 ммоль), $Zn(CN)_2$ (11,9 мг, 0,101 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (69,1 мг, 0,0845 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и дегазировали барботированием аргона в течение 60 секунд и нагревали при 100°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc, фильтровали через целит, концентрировали и разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали дополнительное время с помощью EtOAc, затем объединенные органические слои дважды промывали водой и один раз солевым раствором, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке продукта.

**(S)-2-(4-(2-((6-карбамоилпиридин-3-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 222):** LiOH (2 M в $H_2O$, 0,23 мл, 0,461 ммоль) добавляли к раствору метил(S)-2-(4-(2-((6-цианопиридин-3-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (26,8 мг, 0,0461 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин. После этого смесь концентрировали, растворяли в ДМФА (1,5 мл), подкисляли AcOH (0,1 мл), разбавляли водой (0,5 мл), очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУ) с получением **примера 222.** ЭР/МС: 587,2 ($M+H^+$); $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,86 – 8,75 (м, 2H), 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,17 – 8,03 (м, 3H), 7,93 (дд, J = 10,2, 6,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,57 (м, 3H), 7,49 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,18 – 5,01 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,70 – 4,43 (м, 4H), 4,35 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H). **Пример 223: (S)-2-(4-(2-((6-карбамоил-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота** (S)-2-(4-(2-((6-карбамоил-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 16. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,76 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,45 – 7,98 (м, 4H), 7,85 (дд, J = 10,2, 6,2 Гц, 1H), 7,80 – 7,74 (м, 2H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 11,5, 5,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,13 – 4,99 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 – 4,58 (м, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,34 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,76 – 2,68 (м, 1H), 2,41 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 224: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-(1-метилпиразол-4-ил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[(2R)-2-метоксипропил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 17**




**Пример 224**

**Трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-(1-метилпиразол-4-ил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[(2R)-2-метоксипропил]бензимидазол-5-карбоксилат** К раствору трет-бутил-2-[[4-[6-[(5-бромтиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[(2R)-2-метоксипропил]бензимидазол-5-карбоксилата (**I-73**) (60 мг, 0,088 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (36 мг, 0,18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (6,5 мг, 0,009 ммоль) и водный карбонат натрия (2,0 М, 88 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 1 мин, затем реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°С в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: (EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 686,8 ($M+H^+$).

**2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-(1-метилпиразол-4-ил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[(2R)-2-метоксипропил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 224):** К раствору трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[5-(1-метилпиразол-4-ил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[(2R)-2-метоксипропил]бензимидазол-5-карбоксилата (43 мг, 0,063 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 0,25 мл ТФУ и полученный раствор перемешивали при 40°С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (3 × 5 мл), концентрировали и очищали ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУ). Объединенные

фракции затем замораживали и помещали на лиофилизатор с получением **примера 224**. ЭР/МС: 631,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,00 – 7,84 (м, 4H), 7,74 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,58 (дд, J = 15,3, 3,2 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,42 (дд, J = 15,1, 8,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,71 (ддд, J = 9,2, 6,2, 3,1 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 1,24 (д, J = 6,1 Гц, 3H).

**Пример 225: 2-(4-(6-((4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 17. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,25 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,43 – 7,32 (м, 2H), 7,14 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,57 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,75 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,73 – 3,63 (м, 1H), 1,20 – 1,01 (м, 4H), 1,01 – 0,83 (м, 1H).

**Пример 226: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 17. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,36 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,93 – 7,80 (м, 3H), 7,70 – 7,57 (м, 2H), 7,61 – 7,48 (м, 6H), 7,49 – 7,36 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,63 (т, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,45 – 4,29 (м, 1H), 3,97 (д, 5H), 3,69 (т, 2H), 3,48 (тд, 2H), 2,12 – 1,88 (м, 6H).

**Пример 227: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 17. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,35 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,92 – 7,82 (м, 2H), 7,81 (дд, 1H), 7,64 –

7,49 (м, 4H), 7,50 – 7,35 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,59 (дт, 4H), 4,46 (с, 2H), 3,69 (т, 2H), 3,57 (с, 0H), 3,22 (с, 3H).

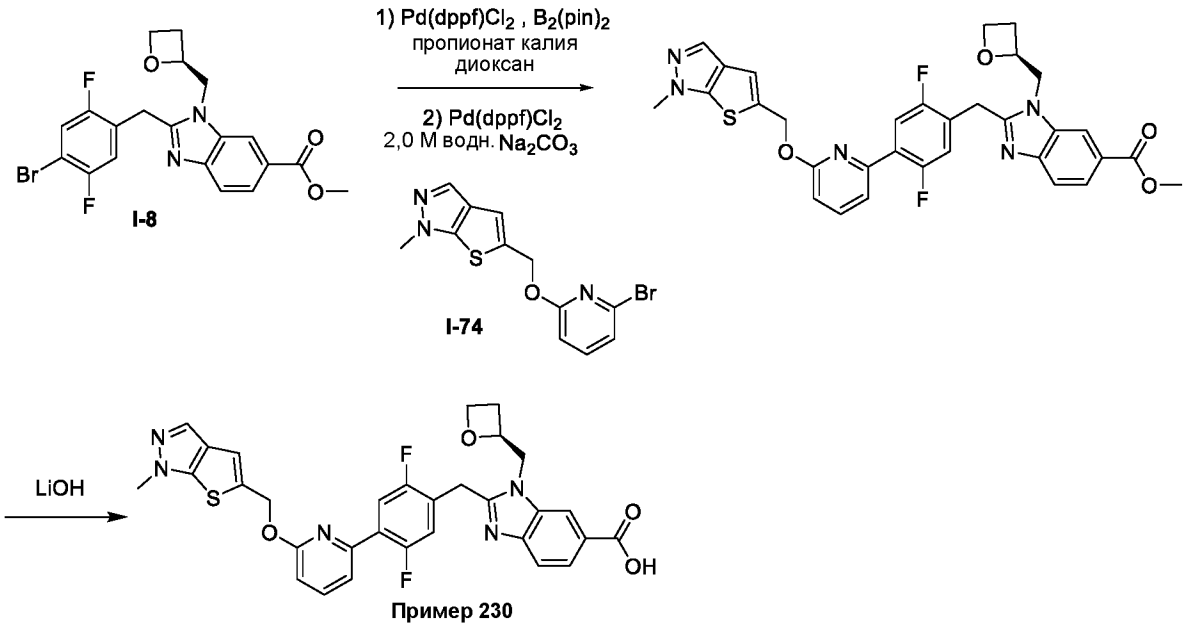
**Пример 228: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 17. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,34 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,93 – 7,77 (м, 3H), 7,70 – 7,49 (м, 5H), 7,40 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,61 (т, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,69 (т, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,48 (д, 5H), 2,02 (д, 1H), 2,02 (с, 4H).

**Пример 229: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 17. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,34 (д, 1H), 8,07 – 7,95 (м, 2H), 7,96 – 7,84 (м, 2H), 7,85 – 7,71 (м, 2H), 7,59 – 7,50 (м, 2H), 7,42 – 7,32 (м, 2H), 7,27 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,57 (д, 4H), 4,54 – 4,45 (м, 1H), 3,74 (т, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,42 (с, 19H), 2,36 – 2,25 (м, 4H). **Пример 230: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[(1-метилтиено[2,3-c]пиразол-5-ил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 18**




**Метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[(1-метилтиено[2,3-c]пиразол-5-ил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** В стеклянном флаконе объемом 8 мл суспензию метил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (**I-8**) (110 мг, 0,24 ммоль), бис(пинаколато)дибора (93 мг, 0,37 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II); $PdCl_2$(dppf) (18 мг, 0,024 ммоль) и ацетата калия (82 мг, 0,73 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали Ar в течение 5 мин. По завершении смесь термически нагревали при 110°C в течение 1 ч. ЖХМС показывала полное превращение бромида. По истечении этого времени смесь охлаждали до КТ. К раствору добавляли карбонат натрия (2,00 М, 0,24 мл, 0,49 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Далее добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); $PdCl_2$(dppf) (9,0 мг, 0,012 ммоль) и 5-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]-1-метилтиено[2,3-c]пиразол (**I-74**) (87 мг, 0,27 ммоль) в реакционную смесь. Реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин с помощью Ar, затем нагревали при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 616,8 ($M+H^+$).

**2-[[2,5-дифтор-4-[6-[(1-метилтиено[2,3-c]пиразол-5-ил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 230):** Суспензию метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[(1-метилтиено[2,3-c]пиразол-5-ил)метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (86 мг, 0,14 ммоль) и водного гидроксида лития (0,5 мл, 10 мг, 0,42 ммоль) в $CH_3CN$ (3 мл) нагревали при 100°C в течение 10 мин. Добавляли 5% водную лимонную кислоту (3 мл), реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ) с получением **примера 230**. ЭР/МС: 602,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,80 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H).

**Пример 275: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1-(дифторметил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1-(дифторметил)циклопропил)метил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточного соединения **I-1090** и **I-1194**. ЭР/МС m/z: 632,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,19 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,00 – 7,91 (м, 1H), 7,84 (тд, J = 7,8, 3,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 11,1, 1,2 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,29 – 7,18 (м, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,61 – 5,40 (м, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 0,99 (т, J = 3,5 Гц, 2H), 0,88 (гепт., J = 4,2, 3,6 Гц, 2H).

**Пример 280: 4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

4-фтор-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием

промежуточных соединений **I-1090** и **I-1201**. ЭР/МС m/z: 632,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 – 7,70 (м, 1H), 7,65 – 7,56 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,54 (д, J = 19,4 Гц, 4H), 4,24 (с, 1H), 4,15 (с, 4H), 0,90 (дд, J = 8,1, 3,6 Гц, 2H), 0,85 (д, J = 4,8 Гц, 2H).

**Пример 367: (S)-4-хлор-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-4-хлор-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточного соединения **I-1244** и **I-1037**. ЭР/МС m/z: 660,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 1H), 7,75 – 7,55 (м, 2H), 7,23 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 5,80 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 4,92 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,69 – 4,35 (м, 4H), 4,17 (с, 3H), 3,93 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H), 0,62 (с, 3H).

**Пример 369: (S)-2-(2-хлор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточного соединения **I-102** и **I-1024**. ЭР/МС m/z: 647,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,23 (к, J = 1,2 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,72 – 7,62 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,22 (дд, J = 8,1, 2,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,17 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,60 – 4,36 (м, 3H), 3,00 – 2,67 (м, 1H), 2,63 – 2,45 (м, 1H), 2,25 (с, 3H).

**Пример 370: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточного соединения **I-102** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 634,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,34 – 8,22 (м, 2H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,75 – 7,59 (м, 3H), 7,20 (дд, J =

11,6, 5,9 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,20 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,70 – 4,50 (м, 3H), 4,49 – 4,34 (м, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,50 (т, J = 9,3 Гц, 1H).

**Пример 371: (S)-2-(2-хлор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточного соединения **I-102** и **I-1030**. ЭР/МС m/z: 674,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 – 8,45 (м, 2H), 7,91 (дд, J = 10,3, 8,1 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 2H), 5,87 (с, 2H), 5,00 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,46 (м, 2H), 4,46 – 4,32 (м, 2H), 3,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).

**Пример 373: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(метилкарбамоил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-(метилкарбамоил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточного соединения **I-1017** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 606,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,53 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,99 (дт, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,0, 5,8 Гц, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,29 – 5,11 (м, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,33 (м, 6H), 2,93 (д, J = 4,7 Гц, 3H), 2,85 – 2,69 (м, 1H), 2,60 – 2,40 (м, 1H).

**Пример 375: (S)-2-(4-(6-((6-((2-цианоэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-((2-цианоэтил)карбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1010** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 639,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,79 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,19 – 8,03 (м, 2H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,85 – 7,74 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H),

6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,26 – 5,05 (м, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,34 (м, 5H), 3,69 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,80 (т, J = 6,7 Гц, 3H), 2,57 – 2,42 (м, 1H).

**Пример 385: (S)-2-(4-(6-((5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1334** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 640,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,86 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,7, 5,4 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,02 – 3,89 (м, 1H), 3,23 – 3,05 (м, 2H), 3,03 – 2,88 (м, 2H), 2,72 (дтд, J = 11,3, 8,3, 6,4 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 8,8, 7,0 Гц, 1H).

**Пример 386: 2-(2-хлор-4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-фторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2-хлор-4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-фторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1273** и **I-1278**. ЭР/МС m/z: 656,7 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,11 – 8,06 (м, 2H), 7,98 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 – 7,48 (м, 2H), 7,44 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,81 (д, J = 4,8 Гц, 3H).

**Пример 388: (S)-2-((3'-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)-2,4',5-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-((3'-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)-2,4',5-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1274** и **I-14**. ЭР/МС m/z: 669,8 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,91 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,69 –

7,58 (м, 1H), 7,58 – 7,47 (м, 2H), 7,46 – 7,34 (м, 2H), 7,32 – 7,22 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,61 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,83 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,45 – 2,33 (м, 1H).

**Пример 393: (R)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(R)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(2-метоксипропил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточного соединения **I-1273** и **I-1272**. ЭР/МС m/z: 654,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (к, J = 4,9 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,12 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,62 – 7,46 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,54 (дд, J = 15,2, 3,1 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,37 (дд, J = 15,2, 8,8 Гц, 1H), 3,68 (ддд, J = 9,2, 6,2, 3,1 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,81 (д, J = 4,7 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 6,1 Гц, 3H).

**Пример 394: (S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточного соединения **I-1273** и **I-1275**. ЭР/МС m/z: 648,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,37 – 7,23 (м, 3H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,06 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,55 – 4,31 (м, 4H), 2,82 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,76 – 2,64 (м, 1H), 2,38 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H).

**Пример 418: (S)-2-(4-(2-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(2-((5-хлортиофен-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту

получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1137** и **I-22**. ЭР/МС m/z: 611,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,80 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,07 – 8,00 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 11,7, 6,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 – 4,52 (м, 2H), 4,49 – 4,39 (м, 2H), 3,78 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 0,61 (с, 3H).

**Пример 420: (S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1139** и **I-22**. ЭР/МС m/z: 652,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 10,4, 8,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,35 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 5,71 (с, 2H), 4,99 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,64 – 4,46 (м, 4H), 4,46 – 4,34 (м, 2H), 3,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,64 (с, 3H).

**Пример 421: (S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1139** и **I-1031**. ЭР/МС m/z: 670,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,36 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,41 – 7,32 (м, 2H), 5,72 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,62 – 4,45 (м, 4H), 4,45 – 4,35 (м, 2H), 3,79 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,64 (с, 3H).

**Пример 422: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-

карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1139** и **I-1075**. ЭР/МС m/z: 654,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,41 – 7,28 (м, 3H), 5,72 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,60 – 4,28 (м, 6H), 3,83 – 3,69 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,30 (с, 3H), 0,59 (с, 3H).

**Пример 423: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1139** и **I-105**. ЭР/МС m/z: 658,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (с, 1H), 7,92 (ддд, J = 15,5, 10,3, 7,4 Гц, 2H), 7,65 – 7,59 (м, 1H), 7,52 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 7,50 – 7,44 (м, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,33 (м, 6H), 3,75 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 424: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1139** и **I-82**. ЭР/МС m/z: 640,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 7,99 – 7,87 (м, 2H), 7,81 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 9,4, 4,7 Гц, 2H), 7,48 (дд, J = 11,4, 6,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 – 4,37 (м, 6H), 3,78 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 425: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1173** и **I-82**. ЭР/МС m/z: 640,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 8,17 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,55 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,60 – 4,47 (м, 2H), 4,47 – 4,34 (м, 2H), 3,78 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,12 (т, J = 18,7 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 426: (S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1078** и **I-1031**. ЭР/МС m/z: 689,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,36 (с, 1H), 8,17 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,3, 8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 7,41 – 7,27 (м, 2H), 5,82 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,54 (дд, J = 19,7, 13,9 Гц, 2H), 4,46 – 4,30 (м, 2H), 3,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,13 (т, J = 18,7 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).

**Пример 427: (S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1078** и **I-1030**. ЭР/МС m/z: 671,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 8,17 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 10,4, 8,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,35 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 5,81 (с, 2H), 5,05 – 4,92 (м, 1H), 4,64 – 4,47 (м, 2H), 4,46 – 4,32 (м, 2H), 3,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,13 (т, J = 18,7 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).

**Пример 428: (S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-(1,1-дифторэтил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием

промежуточных соединений **I-1173** и **I-1030**. ЭР/МС m/z: 654,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 8,21 – 8,12 (м, 1H), 7,95 – 7,88 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,00 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,49 (м, 2H), 4,48 – 4,34 (м, 2H), 3,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,12 (т, J = 18,6 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).

**Пример 429: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-2-(2-фтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-2-(2-фтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1244** и **I-1230**. ЭР/МС m/z: 625,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (с, 1H), 8,07 – 7,93 (м, 2H), 7,88 (дд, J = 10,2, 8,2 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 7,56 – 7,47 (м, 2H), 5,85 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,51 (дд, J = 14,1, 8,0 Гц, 2H), 4,47 – 4,39 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,83 – 3,70 (м, 2H), 1,30 (с, 3H), 0,58 (с, 3H).

**Пример 430: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1145** и **I-82**. ЭР/МС m/z: 621,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 8,00 – 7,88 (м, 2H), 7,82 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,64 – 4,38 (м, 6H), 3,85 – 3,66 (м, 2H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 431: (S)-2-(4-(6-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую

кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1146** и **I-82**. ЭР/МС m/z: 617,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 7,97 – 7,89 (м, 2H), 7,82 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,58 (м, 1H), 7,48 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,48 – 4,35 (м, 2H), 3,83 – 3,66 (м, 2H), 2,50 – 2,46 (м, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,23 – 1,13 (м, 2H), 1,03 – 0,94 (м, 2H), 0,61 (с, 3H).

**Пример 432: (S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1147** и **I-82**. ЭР/МС m/z: 627,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 8,01 – 7,88 (м, 2H), 7,82 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,73 – 7,34 (м, 4H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,49 – 4,37 (м, 2H), 3,83 – 3,68 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 433: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1148** и **I-82**. ЭР/МС m/z: 645,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 7,97 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,4, 6,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 7,5, 3,4 Гц, 2H), 7,47 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,50 (м, 2H), 4,48 – 4,36 (м, 2H), 3,81 – 3,71 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 434: (S)-2-(2-хлор-5-фтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-5-фтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую

кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1090** и **I-1132**. ЭР/МС m/z: 624,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 8,18 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (м, 2H), 7,51 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,51 – 4,39 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).

**Пример 435: (S)-2-(4-(6-((2-(этоксикарбонил)изоиндолин-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((2-(этоксикарбонил)изоиндолин-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1131** и **I-8**. ЭР/МС m/z: 655,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,75 (м, 3H), 7,64 – 7,56 (м, 1H), 7,53 – 7,30 (м, 5H), 6,96 (дд, J = 19,7, 8,3 Гц, 1H), 5,78 – 5,33 (м, 2H), 5,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 11,3 Гц, 5H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,17 – 4,04 (м, 2H), 2,78 – 2,69 (м, 1H), 2,41 (к, J = 9,8, 8,7 Гц, 1H), 1,23 (тд, J = 7,1, 2,9 Гц, 3H).

**Пример 436: (S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-2-(2-фтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-2-(2-фтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1130** и **I-1075**. ЭР/МС m/z: 677,1 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 11,2, 1,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,2, 2,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 9,2, 6,6 Гц, 2H), 5,87 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,54 – 4,37 (м, 3H), 4,34 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 3,80 – 3,74 (м, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 0,59 (с, 3H).

**Пример 437: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-107** и **I-1336**. ЭР/МС m/z: 663,0 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 7,96 (т, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,85 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1Н), 7,61 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,52 (дд, J = 11,2, 1,2 Гц, 1Н), 7,47 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1Н), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,88 (с, 2Н), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1Н), 4,60 – 4,49 (м, 2Н), 4,47 – 4,36 (м, 2Н), 3,74 (к, J = 8,7 Гц, 2Н), 1,33 (с, 3Н), 0,60 (с, 3Н).

**Пример 439: (S)-2-(2,6-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,6-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1234** и **I-1090**. ЭР/МС m/z: 626,2 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,23 – 8,08 (м, 2Н), 7,94 (дд, J = 16,6, 8,5 Гц, 4Н), 7,83 (д, J = 7,3 Гц, 1Н), 7,45 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 7,08 – 6,88 (м, 1Н), 5,77 (д, J = 7,9 Гц, 3Н), 5,06 (с, 1Н), 4,59 – 4,37 (м, 3Н), 4,10 (д, J = 1,4 Гц, 5Н), 3,98 – 3,62 (м, 2Н), 1,36 (с, 3Н), 0,65 (с, 3Н).

**Пример 440: (S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1230** и **I-3**. ЭР/МС m/z: 613,6 ($M+H^+$). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,35 (с, 1Н), 7,99 – 7,81 (м, 4Н), 7,81 – 7,62 (м, 3Н), 7,58 – 7,38 (м, 2Н), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,63 (с, 2Н), 5,00 (д, J = 6,5 Гц, 1Н), 4,61 – 4,37 (м, 4Н), 1,30 (с, 3Н), 0,58 (с, 3Н).

**Пример 441: (S)-2-(2-хлор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием

промежуточных соединений **I-1030** и **I-1244**. ЭР/МС m/z: 638,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,32 (с, 1H), 7,93 – 7,81 (м, 1H), 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,39 – 7,24 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,90 (с, 1H), 4,62 – 4,23 (м, 4H), 4,11 (с, 3H), 3,83 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H), 0,64 (с, 3H).

**Пример 442: (S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, с использованием промежуточных соединений **I-1030** и **I-1090**. ЭР/МС m/z: 620,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,53 (с, 1H), 7,95 – 7,80 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (м, 1H), 7,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,4, 3,1 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,3, 2,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,72 – 4,37 (м, 4H), 4,24 (д, J = 19,6 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,85 – 3,69 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,32 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 0,65 (д, J = 2,0 Гц, 3H).

**Пример 443: (S)-2-(2-хлор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2-хлор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-5-метилбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, начиная с промежуточных соединений **I-1031 и I-1244.** 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,74 – 7,61 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,21 (дд, J = 8,1, 2,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,12 (дд, J = 7,3, 2,6 Гц, 1H), 4,73 – 4,39 (м, 7H), 4,16 (с, 3H), 2,87 – 2,64 (м, 1H), 2,48 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H). ЭР/МС m/z: 628,2 ($M+H^+$).

**Пример 444: (S)-2-((3'-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)-2,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-((3'-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)-2,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, начиная с промежуточных соединений **I-1343** и **I-8.** 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 8,6, 0,6 Гц, 1H), 7,53 – 7,42 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 10,3, 6,2 Гц, 1H), 7,25 (дт, J = 7,5, 1,6 Гц, 2H), 7,16 (ддд, J = 8,3, 2,4, 1,1 Гц,

1H), 5,37 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 5,01 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 2H), 4,87 – 4,65 (м, 3H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,88 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,59 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 633,2 ($M+H^+$).

**Пример 445: (S)-4-хлор-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-4-хлор-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, начиная с промежуточных соединений **I-1150 и I-107.** 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 – 8,42 (м, 1H), 8,27 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,05 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,54 – 4,44 (м, 2H), 4,41 – 4,28 (м, 1H), 2,72 (дд, J = 18,2, 9,2 Гц, 1H), 2,44 – 2,28 (м, 1H). ЭР/МС m/z: 651,0 ($M+H^+$).

**Пример 446: (S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, начиная с промежуточных соединений **I-1345 и I-1344.** 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (дд, J = 23,7, 1,4 Гц, 2H), 7,95 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 9,6, 8,2 Гц, 1H), 7,70 – 7,60 (м, 2H), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,29 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,82 – 4,40 (м, 6H), 2,94 – 2,74 (м, 1H), 2,55 (к, J = 9,7, 8,5 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 653,12 ($M+H^+$).

**Пример 447: (S)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(5-фтор-6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, начиная с промежуточных соединений **I-1345 и I-1235.** 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,25 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78 – 7,69 (м, 1H), 7,69 – 7,54 (м, 3H), 5,92 (с, 2H), 5,26 (тт, J = 7,0, 3,5 Гц,

1H), 4,80 – 4,61 (м, 6H), 4,55 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 4,51 – 4,36 (м, 1H), 2,90 – 2,77 (м, 1H), 2,59 – 2,44 (м, 1H). ЭР/МС m/z: 671,1 ($M+H^+$).

**Пример 448: (S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

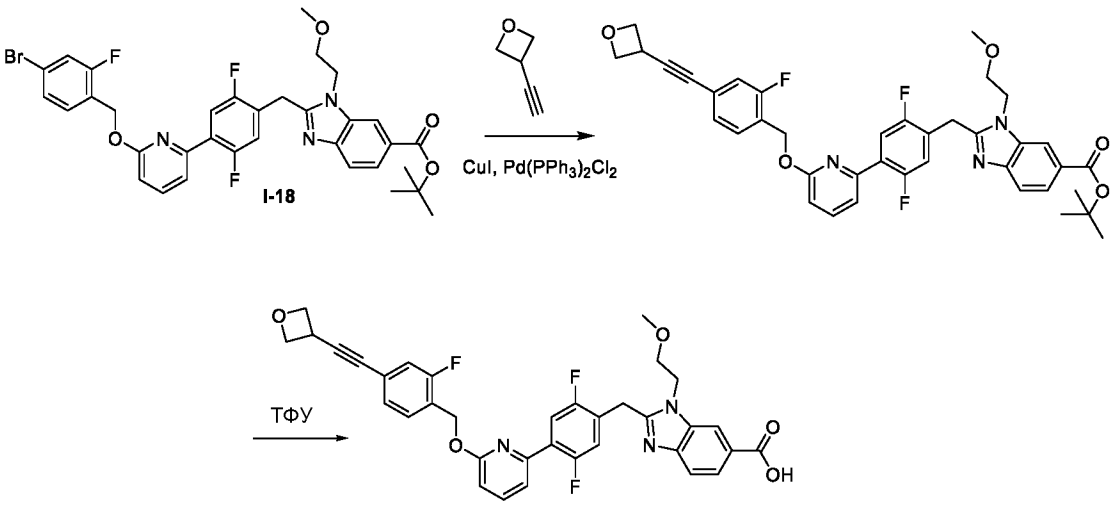
(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, начиная с промежуточных соединений **I-107 и I-1344.** 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,27 – 8,13 (м, 2H), 7,99 – 7,84 (м, 2H), 7,73 – 7,61 (м, 2H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,28 (тт, J = 6,7, 4,2 Гц, 1H), 4,81 – 4,38 (м, 6H), 2,83 (ддт, J = 16,0, 14,1, 8,1 Гц, 1H), 2,61 – 2,45 (м, 1H). ЭР/МС m/z: 635,1 ($M+H^+$).

**Пример 449: (S)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 18, начиная с промежуточных соединений **I-107 и I-1235.** 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,69 – 7,58 (м, 3H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,28 (к, J = 7,1, 6,3 Гц, 1H), 4,81 – 4,50 (м, 5H), 2,82 (к, J = 8,4, 7,4 Гц, 1H), 2,53 (дт, J = 17,7, 7,8 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 653,0 ($M+H^+$).

**Пример 231: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[2-(оксетан-3-ил)этинил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 19**




**Пример 231**

**Трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[2-(оксетан-3-ил)этинил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат:** К суспензии трет-бутил-2-[[4-[6-[(4-бром-2-фторфенил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата **I-18** (40 мг, 0,059 ммоль), 3-этинилоксетана (16 мг, 0,19 ммоль), йодида меди (5,3 мг, 0,028 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия хлорида (10 мг, 0,015 ммоль) в ДМФА (1,6 мл) добавляли диизопропиламин (0,20 мл, 1,2 ммоль). Полученный раствор дегазировали барботированием аргона в течение 1 мин, герметизировали и нагревали до 100 °C в течение 3 часов. По завершении смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент: EtOAc / гексан) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 684,2 (M + 1).

**2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[2-(оксетан-3-ил)этинил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 231):** К раствору трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[2-(оксетан-3-ил)этинил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (44 мг, 0,064 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 0,25 мл ТФУ и полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем непосредственно концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУ). Объединенные фракции затем замораживали и помещали на лиофилизатор с получением **примера 231**. ЭР/МС: 628,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,77 (м, 3H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,39 – 7,27 (м, 2H),

6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,80 (дд, J = 8,5, 5,4 Гц, 2H), 4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,61 (дд, J = 7,1, 5,4 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,16 (тт, J = 8,5, 7,1 Гц, 1H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H).

**Пример 232: 2-(4-(6-((4-(азетидин-3-илэтинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

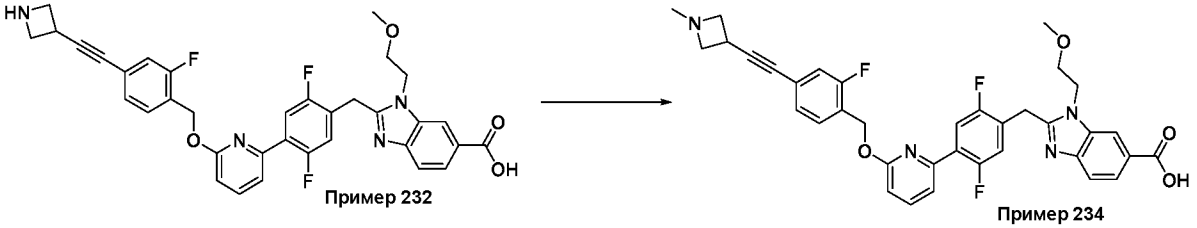
2-(4-(6-((4-(азетидин-3-илэтинил)-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 19. Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (с, 1H), 7,89 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,68 – 7,56 (м, 2H), 7,52 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (тд, J = 17,7, 6,9 Гц, 3H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,61 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,23 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 4,10 – 3,92 (м, 3H), 3,69 (к, J = 4,4, 3,8 Гц, 2H), 3,22 (т, J = 1,9 Гц, 3H).

**Пример 233: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((2-фтор-4-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 19. Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,75 (с, 1H), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,85 (м, 2H), 7,85 – 7,75 (м, 2H), 7,73 – 7,56 (м, 3H), 7,51 (ддд, J = 14,7, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,61 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H).

**Пример 234: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[2-(1-метилазетидин-3-ил)этинил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 20**

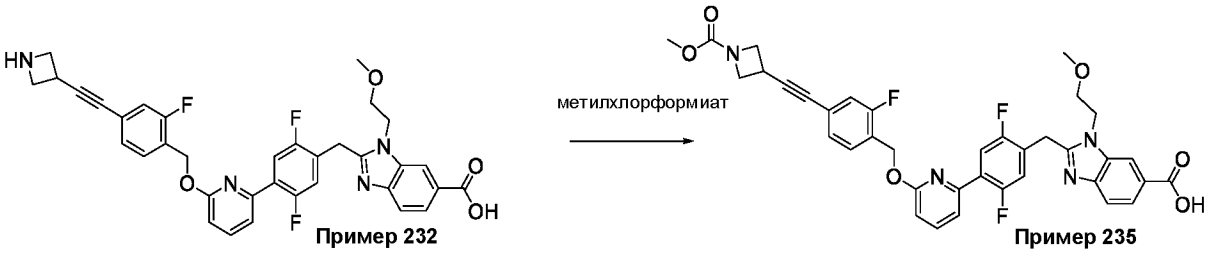



**2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[2-(1-метилазетидин-3-ил)этинил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-**

**метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 234):** К раствору2-[[4-[6-[[4-[2-(азетидин-3-ил)этинил]-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновой кислоты (**пример 232**) (20 мг, 0,032 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 37% водный формальдегид (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли одну порцию триацетоксиборгидрида натрия (34 мг, 0,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем непосредственно концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУ). Объединенные фракции затем замораживали и помещали на лиофилизатор с получением **примера 234**. ЭР/МС: 641,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,68 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,19 – 6,85 (м, 3H), 6,76 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,48 (к, J = 12,6 Гц, 3H), 6,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,78 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,36 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,19 (с, 3H).

**Пример 235: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[2-(1-метоксикарбонилазетидин-3-ил)этинил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 21**

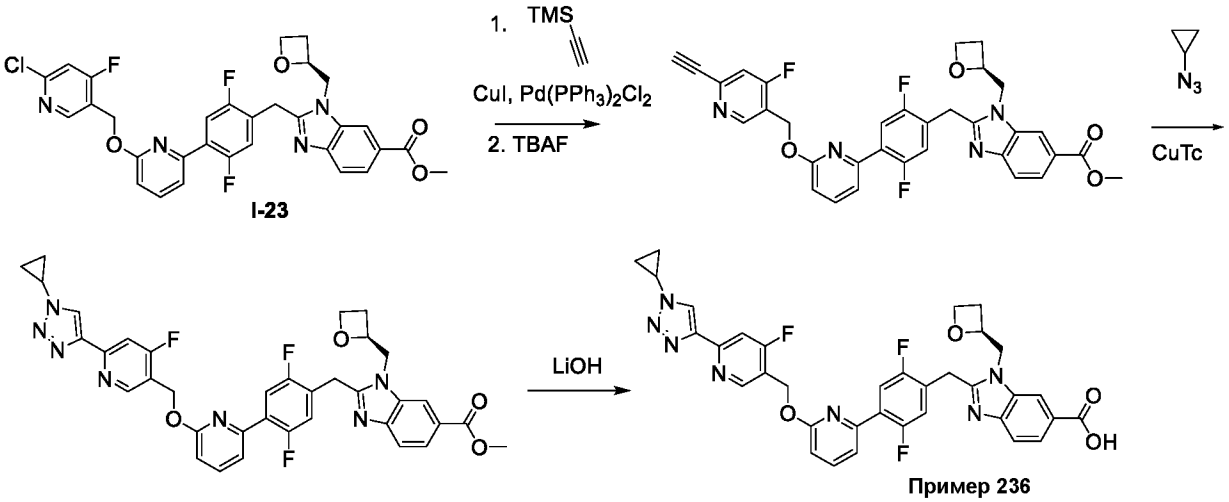



**2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[2-(1-метоксикарбонилазетидин-3-ил)этинил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 235):** К раствору 2-[[4-[6-[[4-[2-(азетидин-3-ил)этинил]-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновой кислоты (**пример 232**) (20 мг, 0,032 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли метилхлорформиат (10 мг, 0,096 ммоль) и диизопропилэтиламин (30 мкл, 0,17 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение 1 часа при КТ, после чего добавляли водный гидроксид лития (0,5 мл, 10 мг, 0,42 ммоль) и полученную смесь нагревали до 50°C в течение 10 мин. После завершения добавляли 5% водную лимонную кислоту (3 мл), реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент:

вода/MeCN 0,1% ТФУ). Объединенные фракции затем замораживали и помещали на лиофилизатор с получением **примера 235**. ЭР/МС: 685,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,55 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,85 – 7,73 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 7,29 – 7,15 (м, 2H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,31 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 4,01 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,88 – 3,81 (м, 2H), 3,75 – 3,61 (м, 4H), 3,32 (с, 3H).

**Пример 236: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[4-фтор-6-[1-(оксетан-3-ил)триазол-4-ил]-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Способ 22**




**Метил-2-[[4-[6-[(6-этинил-4-фтор-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:.** К раствору метил-2-[[4-[6-[(6-хлор-4-фтор-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (**I-23**) (162 мг, 0,27 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли йодид меди (2,5 мг, 0,013 ммоль), транс-дихлоробис(трифенилфосфин)палладий (9,4 мг, 0,013 ммоль), триметилсилилацетилен (45 мкл, 0,32 ммоль) и триэтиламин (0,74 мл, 5,3 ммоль). Полученный раствор дегазировали барботированием аргоном в течение 1 мин, герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 3 ч. По завершении смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали, неочищенный остаток растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли TBAF (1,0 М в ТГФ, 0,35 мл, 0,35 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 10 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc

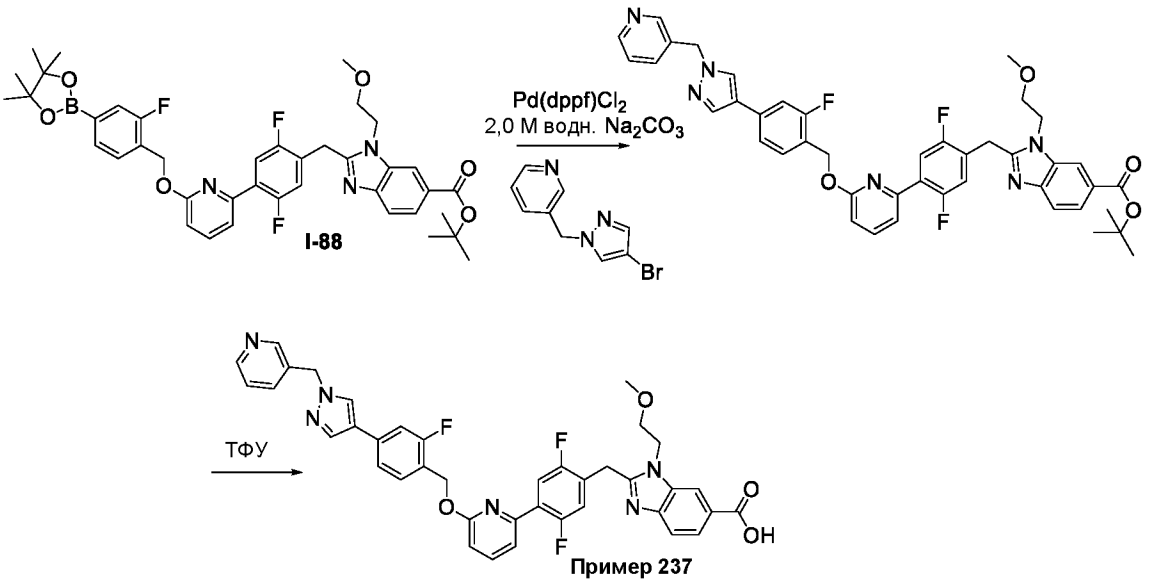
(25 мл), промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: EtOAc / гексан) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 599,4 (M+H+).

**Метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[4-фтор-6-[1-(оксетан-3-ил)триазол-4-ил]-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** Метил-2-[[4-[6-[(6-этинил-4-фтор-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (20 мг, 0,033 ммоль), 3-азидооксетан (3,3 мг, 0,033 ммоль), ТГФ (2 мл) и тиофен-2-карбоксилат меди (I) (0,6 мг, 0,003 ммоль) объединяли во флаконе объемом 4 мл и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали непосредственно и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: EtOAc / гексан) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 698,6 (M+H+).

**2-[[2,5-Дифтор-4-[6-[[4-фтор-6-[1-(оксетан-3-ил)триазол-4-ил]-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 236):** Суспензию метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[4-фтор-6-[1-(оксетан-3-ил)триазол-4-ил]-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (14 мг, 0,020 ммоль) и водного гидроксида лития (0,1 мл, 2 мг, 0,084 ммоль) в $CH_3CN$ (2 мл) нагревали при 100°C в течение 10 мин. После завершения добавляли 5% водную лимонную кислоту (3 мл), реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: MeCN/$H_2O$). Полученные фракции продукта разводили EtOAc и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **примера 236**. ЭР/МС: 684,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,94 (с, 1H), 8,84 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,87 (м, 3H), 7,83 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,92 (тт, J = 7,6, 6,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,20 – 4,88 (м, 5H), 4,81 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 15,4, 2,7 Гц, 1H), 4,63 – 4,46 (м, 3H), 4,38 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,70 (м, 1H), 2,41 (дк, J = 11,2, 7,4 Гц, 1H).

**Пример 237: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[1-(3-пиридилметил)пиразол-4-ил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 23**



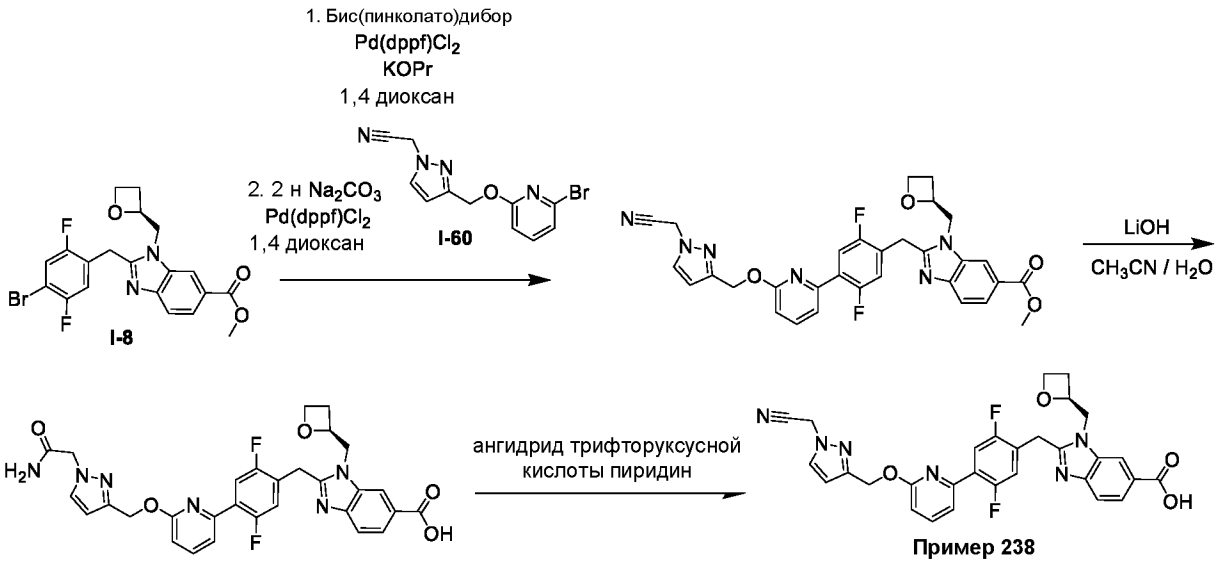

Трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[1-(3-пиридилметил)пиразол-4-ил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат: Трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат (**I-88**) (23 мг, 0,032 ммоль), 3-[(4-бромпиразол-1-ил)метил]пиридин (7,5 мг, 0,032 ммоль), дихлорметановый комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида (2,6 мг, 0,0032 ммоль), карбонат натрия (6,7 мг, 0,063 ммоль) 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,5 мл) объединяли в реакционном флаконе, дегазировали барботированием аргона в течение 1 мин, а затем нагревали до 100°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. По завершении реакционную смесь непосредственно концентрировали, разбавляли смесью ацетонитрил:вода 9:1, пропускали через колонку C18 SPE, концентрировали и переносили без дополнительной очистки.

**2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[1-(3-пиридилметил)пиразол-4-ил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 237):** К раствору *трет*-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[2-фтор-4-[1-(3-пиридилметил)пиразол-4-ил]фенил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (24 мг, 0,031 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 0,25 мл ТФУ и полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент:

вода/MeCN 0,1% ТФУ). Объединенные фракции затем замораживали и помещали на лиофилизатор с получением **примера 237**. ЭР/МС: 705,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,68 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,08 – 7,98 (м, 3H), 7,90 (к, 2H), 7,78 (дт, 2H), 7,69 (с, 2H), 7,54 (т, 2H), 7,41 – 7,32 (м, 2H), 7,27 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 4,57 (д, 4H), 3,74 (т, 2H), 3,25 (с, 3H).

**Пример 238: 2-[[4-[6-[[1-(цианометил)пиразол-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота.**

**Процедура 24**




**Метил-2-[[4-[6-[[1-(цианометил)пиразол-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** В реакционном флаконе объемом 8 мл суспензию метил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (40,0 мг, 0,0886 ммоль), бис(пинаколато)дибора (27,5 мг, 0,108 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II); $PdCl_2$(dppf) (9,86 мг, 0,0133 ммоль) и пропионата калия (29,8 мг, 0,266 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали Ar в течение 5 мин. Смесь термически нагревали при 110°C в течение 1 ч. ЖХМС показывала полное превращение бромида. По завершении смесь охлаждали до комнатной температуры. Далее к реакционной смеси добавляли карбонат натрия (2,00 М, 0,1 мл, 0,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. После завершения добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);$PdCl_2$(dppf) (6,54 мг, 0,00881 ммоль) и раствор 2-[3-[(6-бром-2-пиридил)оксиметил]пиразол-1-ил]ацетонитрила (**I-60**) (27,5 мг, 0,0938 ммоль) в диоксане (1,5 мл). Затем реакционную смесь дегазировали

в течение 5 мин с помощью аргона, затем нагревали термически при 90 °C в течение 2 ч Реакционную смесь разводили EtOAc и промывали солевым раствором и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 585,2 ($M+H^+$).

**2-[[4-[6-[[1-(2-амино-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота:** Суспензию метил-2-[[4-[6-[[1-(цианометил)пиразол-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (35,3 мг, 0,0604 ммоль) и гидроксида лития, моногидрата (0,3 М, 0,604 мл, 0,181 ммоль) в $CH_3CN$ (3 мл) в реакционном флаконе объемом 40 мл нагревали при 90°C до завершения реакции (1, 5 ч). Затем смесь разводили EtOAc и солевым раствором. Затем к смеси добавляли 0,360 мл 1 М лимонной кислоты. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Переносили на следующую стадию без очистки. ЭР/МС: 589 ($M+H^+$).

**2-[[4-[6-[[1-(цианометил)пиразол-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 238):** К раствору 2-[[4-[6-[[1-(2-амино-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (35,1 мг, 0,0596 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0°C добавляли пиридин (0,0243 мл, 0,301 ммоль). Затем медленно добавляли раствор ангидрида трифторуксусной кислоты (1,00 ммоль/л в ТГФ, 121 мл, 0,121 ммоль). Полученную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. Через 1 час добавляли дополнительную порцию раствора ангидрида трифторуксусной кислоты (1,00 ммоль/л в ТГФ, 121 мл, 0,121 ммоль). Через 30 мин смесь осторожно гасили 2 М раствором карбоната натрия (0,120 мл). Смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: $MeCN/H_2O$). Полученные фракции продукта разводили EtOAc и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **примера 238**. ЭР/МС: 571,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 8,06 – 7,90 (м, 4H), 7,76 (ддд, J = 15,7, 7,8, 2,5 Гц, 3H), 7,71 – 7,65 (м, 2H), 7,54 (дт, J = 7,5, 2,2 Гц, 2H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 2H), 6,84 (дд, J = 9,0, 5,3 Гц, 2H), 6,47 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,41 (т, J = 2,7 Гц, 1H), 5,48 (д, J = 5,0 Гц, 3H), 5,32 (с, 2H),

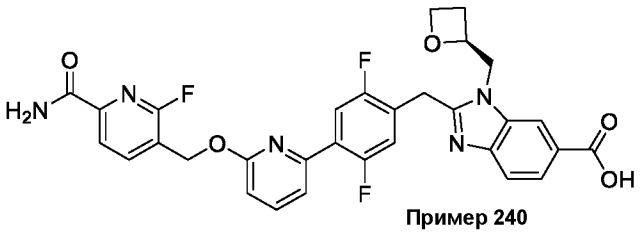
5,20 (кд, J = 7,0, 2,5 Гц, 2H), 4,79 – 4,36 (м, 14H), 2,80 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 2H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 2H).

**Пример 239: (S)-2-(4-(6-((1-(цианометил)-1H-пиразол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((1-(цианометил)-1H-пиразол-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 24. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 – 7,52 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,38 (м, 5H), 2,92 – 2,69 (м, 1H), 2,58 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 240: 2-[[4-[6-[(6-карбамоил-2-фтор-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 25**




**Пример 240**

**2-[[4-[6-[(6-карбамоил-2-фтор-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 240):** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в процедуре 11, путем замены 3-(бромметил)-6-хлор-2-фторпиридин на 2-бром-5-(бромметил)-3-фтортиофен.

ЭР/МС: 604,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,75 (с, 1H), 8,31 – 8,23 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,86 (м, 1H), 7,82 – 7,76 (м, 2H), 7,76 – 7,69 (м, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,45 – 7,31 (м, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,65 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 8,9, 6,9 Гц, 1H).

**Пример 241: (S)-2-(4-(6-((6-карбамоил-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

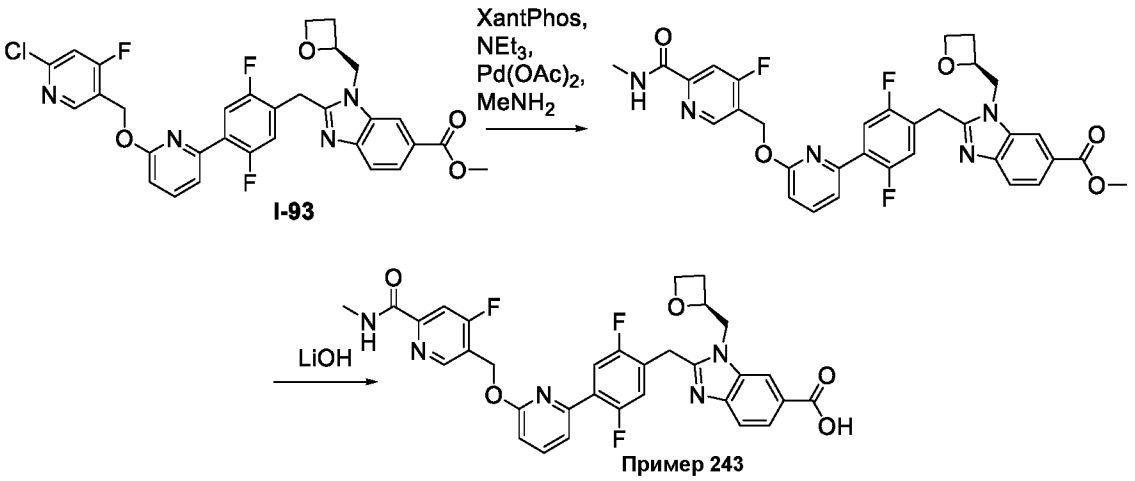
(S)-2-(4-(6-((6-карбамоил-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 25. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,84 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88 (тд, J = 10,1, 6,4 Гц, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,52 (дд, J = 17,5, 9,4 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,08 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,64 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 4,51 (к, J = 17,1 Гц, 3H), 4,43 – 4,28 (м, 1H), 2,71 (д, J = 23,9 Гц, 1H), 2,47 – 2,29 (м, 1H).

**Пример 242: (S)-2-(4-(6-((6-карбамоил-4-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-карбамоил-4-метоксипиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 25. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,55 (с, 1H), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,96 – 7,75 (м, 4H), 7,71 (с, 1H), 7,66 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,72 (ддт, J = 14,2, 10,7, 5,3 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 17,6, 14,2, 7,1 Гц, 1H).

**Пример 243: 2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[4-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 26**




**Метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[4-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** Метил-2-[[4-[6-[(6-бром-4-фтор-3-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат (30 мг, 0,046 ммоль), XantPhos (5,3 мг, 0,0092 ммоль), ацетат палладия (2,1 мг, 0,0092 ммоль) и триэтиламин (0,256 мл, 1,84 ммоль) объединяли в ДМФА (1,00 мл) и CO, затем барботировали в течение 5 мин. После завершения затем добавляли метиламин (2,0 М, 0,230 мл, 0,459 ммоль) и реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 110°C в атмосфере CO баллона в течение 20 мин. После завершения реакционную смесь непосредственно загружали на диоксид кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 632,2 ($M+H^+$).

**2-[[2,5-Дифтор-4-[6-[[4-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 243):** Метил-2-[[2,5-дифтор-4-[6-[[4-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-пиридил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат превращали в указанное в заголовке соединение способом, описанным на стадии 2 процедуры 1. С получением **примера 243.** ЭР/МС: 618,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,90 – 8,81 (м, 2H), 8,25 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,94 – 7,82 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 244: (S)-2-(4-(6-((6-(циклопентилкарбамоил)-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-(циклопентилкарбамоил)-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 26. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,75 (с, 1H), 8,84 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,76 (м, 4H), 7,63 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,45 (м, 2H), 4,45 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,22 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,2, 9,0, 7,0 Гц, 1H), 1,94 – 1,82 (м, 2H), 1,69 (с, 1H), 1,69 – 1,49 (м, 4H).

**Пример 245: (S)-2-(4-(6-((6-(циклопропилкарбамоил)-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-(циклопропилкарбамоил)-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 26. Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,87 – 8,78 (м, 2H), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 – 7,81 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,08 (тт, J = 9,5, 4,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,45 (м, 2H), 4,45 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,91 (тд, J = 6,7, 2,5 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H), 0,68 (дк, J = 5,2, 2,1 Гц, 4H).

**Пример 246: (S)-2-(4-(6-((6-(циклобутилкарбамоил)-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((6-(циклобутилкарбамоил)-4-фторпиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 26. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,94 – 7,75 (м, 4H), 7,56 (дд, J = 16,9, 7,4 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,12 –

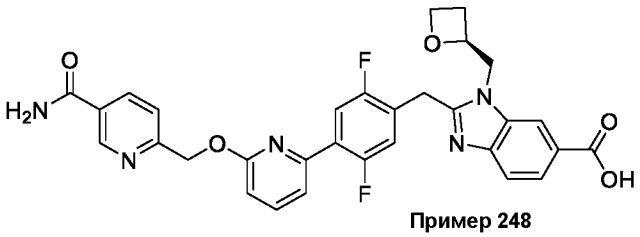
5,05 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,66 – 4,31 (м, 5H), 3,30 (с, 2H), 2,79 – 2,65 (м, 1H), 2,40 (т, J = 9,7 Гц, 1H), 2,17 (к, J = 8,0 Гц, 4H), 1,65 (п, J = 8,8, 8,1 Гц, 2H).

**Пример 247: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-фтор-6-(оксетан-3-илкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-фтор-6-(оксетан-3-илкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 26. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,58 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,89 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,27 – 8,21 (м, 1H), 7,94 – 7,82 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 17,1, 7,6 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,04 (тт, J = 14,1, 6,5 Гц, 2H), 4,81 – 4,69 (м, 2H), 4,74 – 4,53 (м, 4H), 4,56 – 4,31 (м, 4H), 2,73 (дд, J = 12,2, 5,9 Гц, 1H), 2,45 – 2,35 (м, 1H).

**Пример 248: 2-[[4-[6-[(5-карбамоил-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 27**

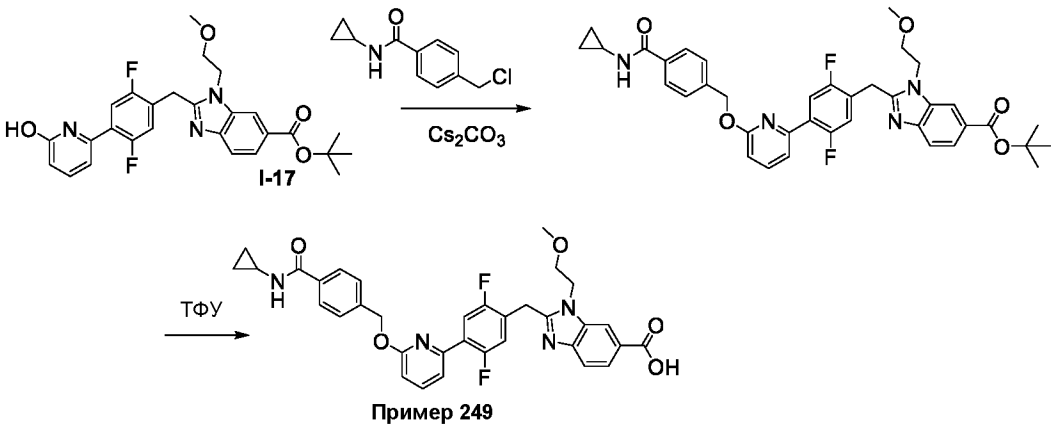



Пример 248

**2-[[4-[6-[(5-карбамоил-2-пиридил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 248):** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в процедуре 9, путем замены 6-(бромметил)никотинонитрила на 5-(бромметил)тиазол-2-карбонитрил, карбонат серебра на карбонат цезия и толуол на ацетонитрил. ЭР/МС: 586,2 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,02 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,70 – 7,49 (м, 4H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,07 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,70 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 – 2,60 (м, 1H), 2,44 – 2,33 (м, 1H).

**Пример 249: 2-[[4-[6-[[4-(циклопропилкарбамоил)фенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 28**




Пример 249

**Трет-бутил-2-[[4-[6-[[4-(циклопропилкарбамоил)фенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилат:** К раствору трет-бутил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (45 мг, 0,091 ммоль) и 4-(хлорметил)-N-циклопропилбензамида (20 мг, 0,095 ммоль) в 3 мл ацетонитрила добавляли $Cs_2CO_3$ (62 мг, 0,19 ммоль). Затем раствор нагревали до 50°C в течение 30 мин. После завершения раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, затем концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: (EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта.

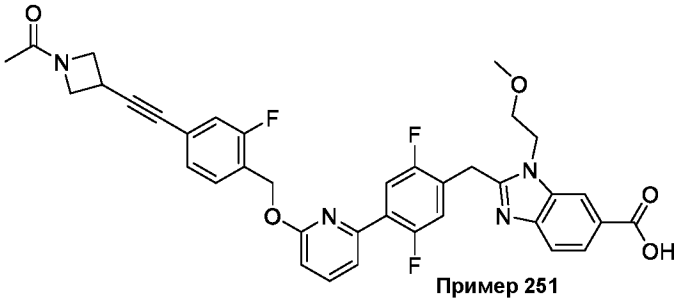
**2-[[4-[6-[[4-(циклопропилкарбамоил)фенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 249):** К раствору трет-бутил-2-[[4-[6-[[4-(циклопропилкарбамоил)фенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоксилата (18 мг, 0,027 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) добавляли 0,5 мл ТФУ и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (3 × 5 мл), концентрировали и очищали ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУ). Объединенные фракции затем замораживали и помещали на лиофилизатор с получением **примера 249**. ЭР/МС: 613,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,92 – 7,69 (м, 5H), 7,61 – 7,50 (м, 3H), 7,39 (дд, J = 11,1, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,88 – 4,77 (м, 4H), 4,17 (ддд, J = 12,2, 9,0, 3,7 Гц, 1H), 3,91 – 3,78 (м, 2H), 3,67 (м, 6H), 3,35 – 3,26 (м, 3H).

**Пример 250: 2-(4-(6-((6-(3-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((6-(3-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 28. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (с, 1H), 8,62 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,53 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,97 – 7,80 (м, 3H), 7,80 – 7,69 (м, 1H), 7,65 – 7,52 (м, 1H), 7,35 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 7,02 – 6,84 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,83 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 2,14 (ддд, J = 13,2, 8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,14 – 0,95 (м, 4H).

**Пример 251: 2-[[4-[6-[[4-[2-(1-ацетилазетидин-3-ил)этинил]-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 29**

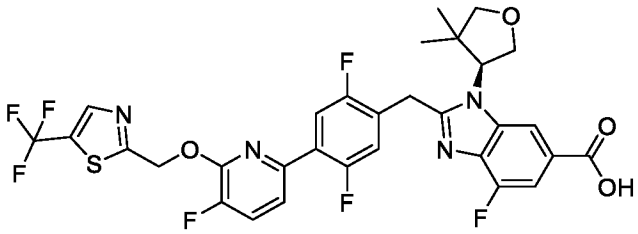



Пример 251

**2-[[4-[6-[[4-[2-(1-ацетилазетидин-3-ил)этинил]-2-фторфенил]метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-(2-метоксиэтил)бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 251):** Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в методике 21, заменяя ангидрид уксусной кислоты на метилхлорформиат. ЭР/МС: 669,3 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,32 (д, J = 30,4 Гц, 1H), 7,97 – 7,76 (м, 3H), 7,68 (дд, J = 23,4, 8,5 Гц, 1H), 7,61 – 7,45 (м, 2H), 7,36 (тд, J = 21,4, 20,2, 7,5 Гц, 3H), 6,96 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,65 (д, J = 5,4 Гц, 3H), 4,50 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,43 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,16 (к, J = 6,8, 4,6 Гц, 3H), 3,82 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 5,7 Гц, 4H), 3,22 (д, J = 3,2 Гц, 3H), 1,77 (д, J = 2,5 Гц, 3H).

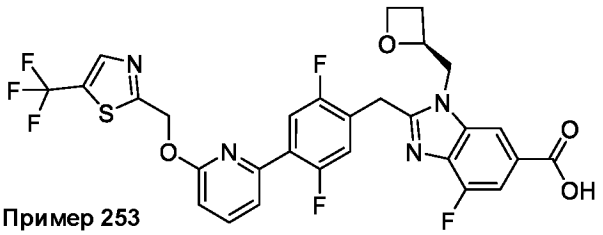
**Пример 252: 2-[[2,5-дифтор-4-[5-фтор-6-[[5-(трифторметил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-7-фторбензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 30**



Пример 252

**2-[[2,5-дифтор-4-[5-фтор-6-[[5-(трифторметил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-7-фторбензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 252):** К смеси метил-2-[[2,5-дифтор-4-[5-фтор-6-[[5-(трифторметил)тиазол-2-ил]метокси]-2-пиридил]фенил]метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]-7-фторбензимидазол-5-карбоксилата (**промежуточное соединение I-106**, 55 мг, 0,0792 ммоль) в ацетонитриле (3,00 мл) добавляли 2 н гидроксид лития (0,12 мл, 0,24 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 105°C в течение 4 минут. К смеси добавляли 0,5 мл уксусной кислоты. Растворитель удаляли под вакуумом и полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% ТФУ) с получением **примера 252**. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,08 (с, 1H), 8,49 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 10,2, 8,3 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 10,2, 6,7 Гц, 1H), 7,66 – 7,59 (м, 1H), 7,56 – 7,43 (м, 2H), 5,98 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,48 (м, 2H), 4,47 – 4,35 (м, 2H), 3,84 (с, 14H), 3,74 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). ЭР/МС m/z: 680,4 $(M+H)^+$.



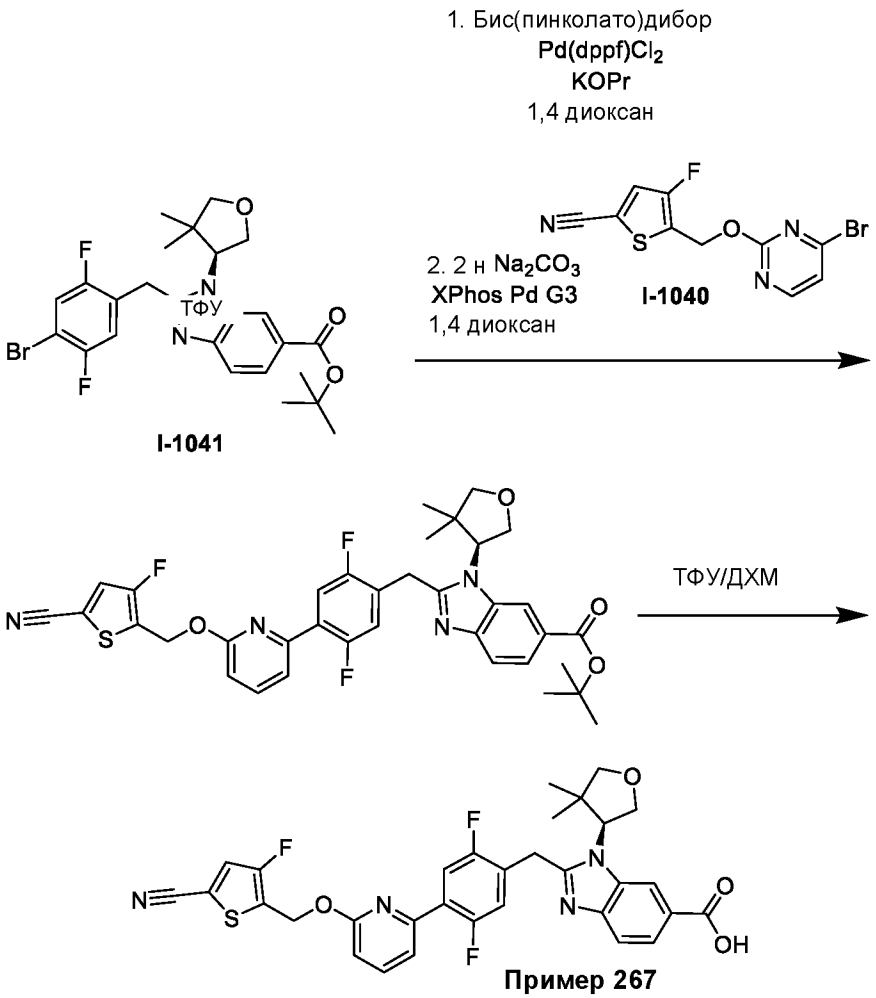
Пример 253

**Пример 253: (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 253): Пример 253** получали способом, описанным в процедуре 30, со следующими модификациями: LiOH (1,0 M в H2O, 10,4 мл, 4,0 ммоль) добавляли к раствору этил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-

ил)бензил)-4-фтор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение **I-109**, 1,72 г, 2,60 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 12 мин. Реакцию гасили 1 мл уксусной кислоты и разбавляли EtOAc (100 мл). Органические экстракты промывали водой (4 x 50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой хроматографией (градиент MeCN/вода с добавлением 0,1% ТФУ). Объединенные фракции разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (5x80 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением **примера 253**. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,82 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1Н), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1Н), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1Н), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1Н), 7,05 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,88 (с, 2Н), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1Н), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1Н), 4,65 (дд, J = 15,5, 2/,7 Гц, 1Н), 4,60 – 4,41 (м, 3Н), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1Н), 2,79 – 2,65 (м, 1Н), 2,38 (ддт, J = 11,3, 9,0, 7,0 Гц, 1Н). ЭР/МС m/z: 634,6 $(M+H)^+$.

**Пример 267: 2-[[4-[2-[(5-циано-3-фтор-2-тиенил)метокси]пиримидин-4-ил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 31**




**Трет-бутил-2-[[4-[2-[(5-циано-3-фтор-2-тиенил)метокси]пиримидин-4-ил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилат:** В реакционном флаконе объемом 8 мл суспензию трет-бутил-2-[(4-бром-2,5-дифторфенил)метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилата (39,0 мг, 0,0748 ммоль), бис(пинаколато)дибора (23,2 мг, 0,0913 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II);$PdCl_2$(dppf) (8,32 мг, 0,0112 ммоль) и пропионата калия (25,2 мг, 0,224 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали с помощью Ar в течение 5 мин. Затем смесь термически нагревали при 110°C в течение 45 мин. ЖХМС показала полное превращение бромида. По завершении смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли карбонат натрия (2,00 М, 0,084 мл, 0,169 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли XPhos Pd G3 (6,33 мг, 0,00748 ммоль) и 5-[(4-бромпиримидин-2-ил)оксиметил]-4-фтортиофен-2-карбонитрил (23,5 мг, 0,0748 ммоль). Затем смесь дегазировали в течение 5 минут с помощью Ar и затем нагревали при 90°C в течение 90 мин. Смесь разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором и насыщенным раствором бикарбоната натрия.

Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 676,0 ($M+H^+$);

**2-[[4-[2-[(5-циано-3-фтор-2-тиенил)метокси]пиримидин-4-ил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 267):** К раствору трет-бутил-2-[[4-[2-[(5-сциано-3-фтор-2-тиенил)метокси]пиримидин-4-ил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[(3S)-4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил]бензимидазол-5-карбоксилата (23,6 мг, 0,0349 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,106 мл, 1,40 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C до завершения. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: $MeCN/H_2O$) с получением продукта. ЭР/МС: 611,0 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,82 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,02 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,65 – 4,51 (м, 2H), 4,50 – 4,29 (м, 2H), 3,80 – 3,63 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 0,61 (с, 3H).

**Пример 268: 2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 31, с использованием промежуточных соединений **I-1244** и **I-1188**. ЭР/МС m/z: 614,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,75 – 7,60 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,74 (с, 4H), 4,32 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 2,6 Гц, 4H), 1,10 – 1,00 (м, 2H), 0,90 (д, J = 5,0 Гц, 2H).

**Пример 271: 1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 31, с использованием промежуточных соединений **I-1090** и **I-1188**. ЭР/МС m/z: 614,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР

(400 МГц, Метанол-d4) δ 8,50 (с, 1H), 8,11 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 – 7,79 (м, 1H), 7,69 (дд, J = 12,6, 8,3 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,73 (с, 4H), 4,30 (с, 1H), 4,17 (д, J = 5,5 Гц, 4H), 1,09 – 1,00 (м, 2H), 0,91 (д, J = 5,4 Гц, 2H).

**Пример 272: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 31, с использованием промежуточных соединений **I-1090** и **I-1180**. ЭР/МС m/z: 596,2 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,07 – 7,96 (м, 1H), 7,87 (дд, J = 9,2, 6,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,74 (д, J = 1,8 Гц, 4H), 4,30 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,16 (с, 3H), 1,09 – 0,99 (м, 2H), 0,94 – 0,77 (м, 2H).

**Пример 276: 2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1-(дифторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(2,5-дифтор-4-(6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1-(дифторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 31, с использованием промежуточных соединений **I-1090** и **I-1196**. ЭР/МС m/z: 614,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,51 (с, 1H), 8,17 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,06 – 7,97 (м, 1H), 7,87 (дд, J = 9,3, 6,5 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,3, 5,2 Гц, 1H), 5,80 – 5,41 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 1,15 – 0,99 (м, 5H).

**Пример 368: 1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-2-(2,3,6-трифтор-4-(5-фтор-6-((5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 31, с использованием промежуточного соединения **I-1244** и **I-1180**. ЭР/МС m/z: 632,7 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,87 – 7,80

(м, 0H), 7,80 – 7,66 (м, 3H), 5,82 (с, 2H), 4,75 (д, J = 2,8 Гц, 4H), 4,30 (с, 1H), 4,18 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 1,10 – 1,01 (м, 2H), 0,93 – 0,86 (м, 2H).

**Пример 396: 2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((5-этокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 31, с использованием промежуточного соединения **I-1145** и **I-1325**. ЭР/МС m/z: 600,6 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,05 – 7,75 (м, 3H), 7,62 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,73 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,64 – 4,49 (м, 4H), 3,84 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (дт, J = 3,3, 1,7 Гц, 3H), 1,44 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

**Пример 402: 2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 31, с использованием промежуточных соединений **I-1273** и **I-1329**. ЭР/МС m/z: 632,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,76 (с, 1H), 8,59 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 – 7,90 (м, 2H), 7,90 – 7,82 (м, 1H), 7,82 – 7,71 (м, 1H), 7,59 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,75 (д, J = 5,1 Гц, 4H), 4,30 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 2,96 (с, 3H), 1,11 – 0,96 (м, 2H), 0,96 – 0,74 (м, 2H).

**Пример 419: (S)-2-(4-(6-((5-циано-3-фтортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

(S)-2-(4-(6-((5-циано-3-фтортиофен-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(4,4-диметилтетрагидрофуран-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 31, с использованием промежуточных соединений **I-1138** и **I-22**. ЭР/МС m/z: 619,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 8,03 – 7,96 (м, 2H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,50 (м, 2H), 4,48 – 4,37 (м, 2H), 3,79 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H).

**Пример 450: 2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота**

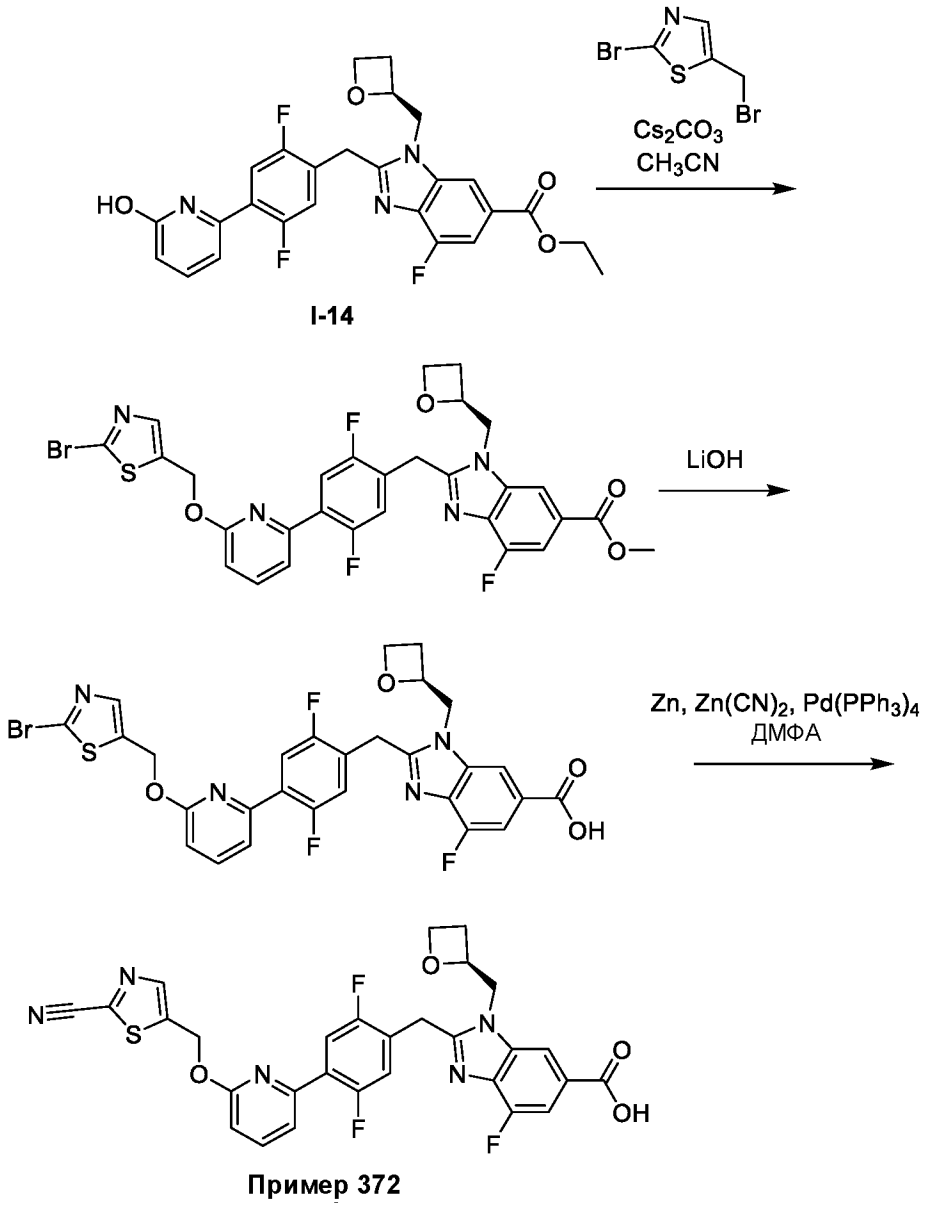
2-(4-(6-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2,3,6-трифторбензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 31, начиная с промежуточных соединений **I-1188 и I-1273.** 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,75 (с, 1H), 8,51 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 7,89 (дд, J = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,85 – 7,64 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,74 (с, 4H), 4,30 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 2,96 (с, 3H), 1,02 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 0,91 (д, J = 5,3 Гц, 2H). ЭР/МС m/z: 668,2 ($M+H^+$).

**Пример 451: 2-((3'-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)-2,3,5-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-**

2-((3'-((4-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)метокси)-2,3,5-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в процедуре 31, начиная с промежуточных соединений **I-1343 и I-1273.** 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (с, 1H), 8,56 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,24 – 8,09 (м, 2H), 7,74 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 – 7,25 (м, 3H), 7,20 (ддд, J = 8,3, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,79 (д, J = 8,3 Гц, 4H), 4,31 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 2,98 (с, 3H), 1,06 (дт, J = 6,4, 4,9 Гц, 2H), 1,00 – 0,85 (м, 2H). ЭР/МС m/z: 667,2 ($M+H^+$).

**Пример 372: 2-[[4-[6-[(5-цианотиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота**

**Процедура 32**




**Пример 372**

**Этил-2-[[4-[6-[(5-бромтиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилат:** Суспензию 5-бром-2-(бромметил)тиазола (57 мг, 0,22 ммоль), этил-2-[[2,5-дифтор-4-(6-гидрокси-2-пиридил)фенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (100 мг, 0,20 ммоль) и карбоната цезия (106 мг, 0,32 ммоль) в $CH_3CN$ (2 мл) нагревали при 60°C в течение 50 мин. Затем смесь разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Смесь сушили над сульфатом натрия,

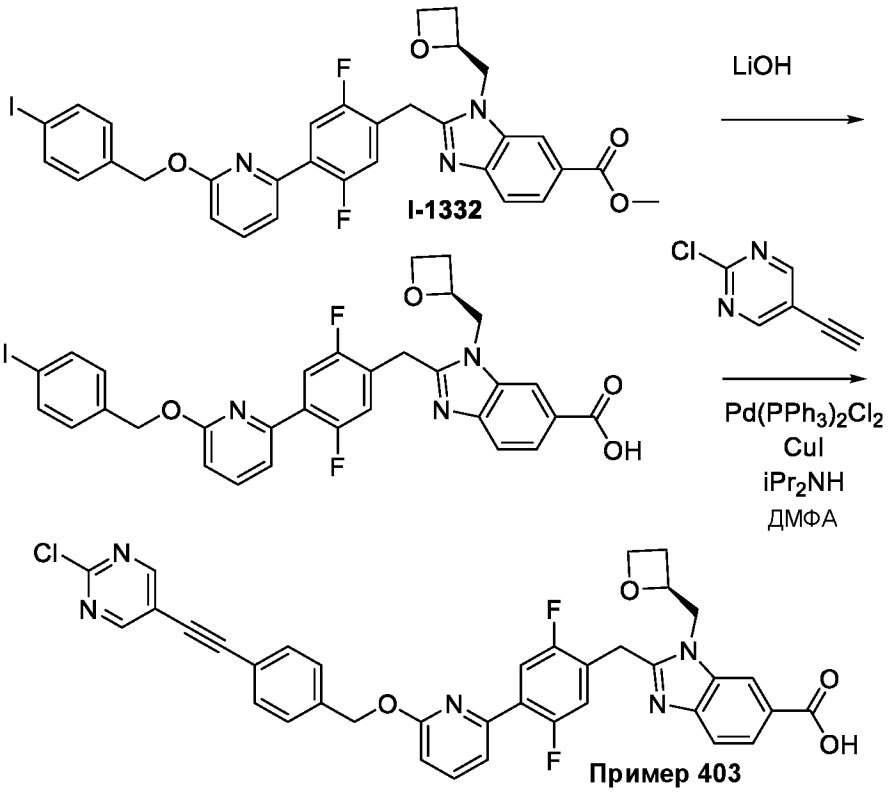
концентрировали и очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта. ЭР/МС: 674,6 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,91 – 7,81 (м, 1H), 7,77 – 7,65 (м, 3H), 7,57 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 5,14 (кд, J = 6,9, 2,5 Гц, 1H), 4,78 – 4,58 (м, 1H), 4,58 – 4,27 (м, 6H), 2,75 (ддт, J = 14,1, 11,6, 6,9 Гц, 1H), 2,50 – 2,29 (м, 1H).

**2-[[4-[6-[(5-бромтиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота:** Раствор этил-2-[[4-[6-[(5-бромтиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоксилата (53,8 мг, 0,0799 ммоль) и гидроксида лития, моногидрата (300 ммоль/л, 0,799 мл, 0,240 ммоль) в $CH_3CN$ (3 мл) в реакционном флаконе объемом 40 мл нагревали при 100°C в течение 30 мин. Затем смесь разбавляли EtOAc и солевым раствором. Далее к смеси добавляли 0,200 мл 1 М лимонной кислоты и органический экстракт сушили над сульфатом натрия, концентрировали с получением требуемого продукта, который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЭР/МС: 645, 647 ($M+H^+$).

**2-[[4-[6-[(5-цианотиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-7-фтор-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновая кислота (пример 372):** В реакционном флаконе объемом 40 мл суспензию 2-[[4-[6-[(5-бромтиазол-2-ил)метокси]-2-пиридил]-2,5-дифторфенил]метил]-3-[[(2S)-оксетан-2-ил]метил]бензимидазол-5-карбоновой кислоты (50,8 мг, 0,0810 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (46,8 мг, 0,0405 ммоль), цианида цинка (19,0 мг, 0,162 ммоль) и порошка цинка (2,50 мг, 0,0382 ммоль) в ДМФА (3 мл) дегазировали с помощью аргона в течение 3 мин, затем нагревали при 100°C в течение 4 ч. По завершении смесь разводили EtOAc и дважды промывали 5% LiCl и солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: $MeCN/H_2O$). Полученные фракции продукта разводили EtOAc и нейтрализовали раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. ЭР/МС: 592 ($M+H^+$); 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,42 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 – 7,75 (м, 2H), 7,72 – 7,55 (м, 2H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,26 – 5,05 (м, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,34 (м, 6H), 2,92 – 2,70 (м, 1H), 2,48 (дд, J = 11,4, 8,8 Гц, 1H).

**Пример 403: (S)-2-(4-(6-((4-((2-хлорпиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:**

**Процедура 33**

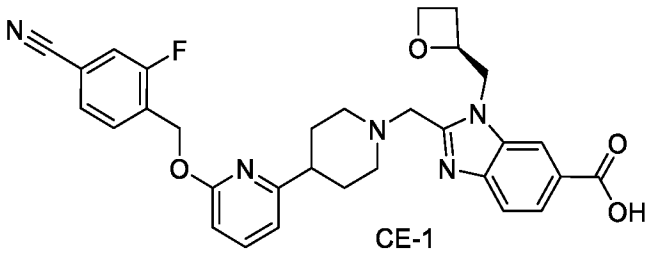



**(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-йодбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота:** Смесь метил(S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-йодбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (I-1332, 30 мг, 1,0 эквивалент), гидроксида лития, моногидрата (1,1 мг, 1,0 эквивалент), ацетонитрила (1,5 мл) и воды (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, которое переносили без дополнительной очистки.

**(S)-2-(4-(6-((4-((2-хлорпиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиримидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (пример 403):** Смесь неочищенной (S)-2-(2,5-дифтор-4-(6-((4-йодбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (20 мг, 1,0 эквивалент), 2-хлор-5-этинилпиримидина (20 мг, 5,0 эквивалентов), бис(трифенилфосфин)палладия хлорида (4,2 мг, 0,20 эквивалента), йодида меди (I) (1,1 мг, 0,20 эквивалента), диизопропиламина (40 мкл, 10 эквивалентов) и ДМФА (1,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После завершения смесь очищали с помощью

обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, 0,1% TFA) с получением (S)-2-(4-(6-((4-((2-хлорпиримидин-5-ил)этинил)бензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты **(пример 403)**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,75 (с, 2H), 8,21 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,14 – 8,04 (м, 1H), 7,92 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,8, 6,2 Гц, 1H), 7,80 – 7,69 (м, 1H), 7,65 – 7,57 (м, 1H), 7,56 – 7,47 (м, 2H), 7,28 – 7,19 (м, 1H), 6,88 – 6,80 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,41 (с, 1H), 5,19 (к, J = 5,1, 2,6 Гц, 1H), 5,08 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 4,78 – 4,55 (м, 2H), 4,48 (дт, J = 10,7, 6,5 Гц, 2H), 3,82 – 3,72 (м, 2H), 3,72 – 3,65 (м, 1H), 2,81 (дд, J = 11,7, 6,8 Гц, 1H), 2,55 – 2,36 (м, 1H). ЭР/МС m/z: 678,3 ($M+H^+$).

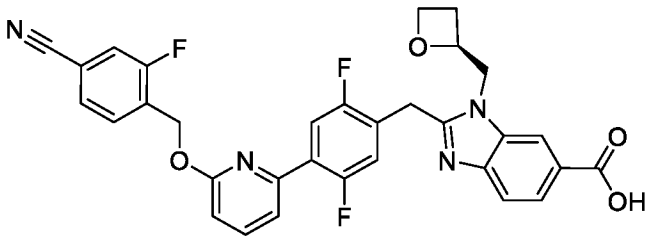
**Сравнительный пример 1 (CE-1)**




CE-1

**(S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота.** (S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в заявке на патент WO 2018/109607 (см. пример 4A-01) и приведенных в ней ссылках.

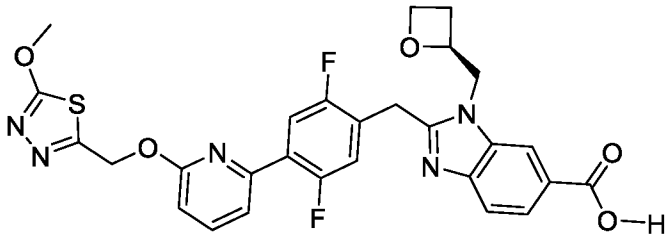
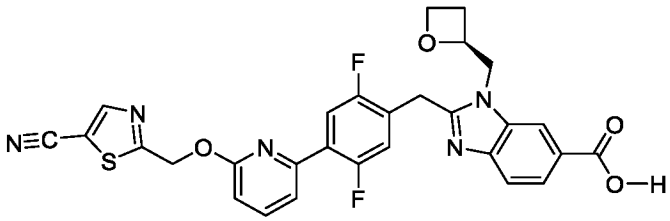
**Сравнительный пример 2 (CE-2)**

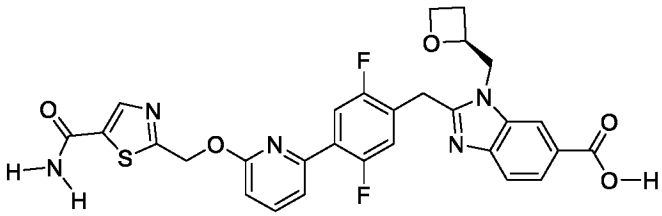
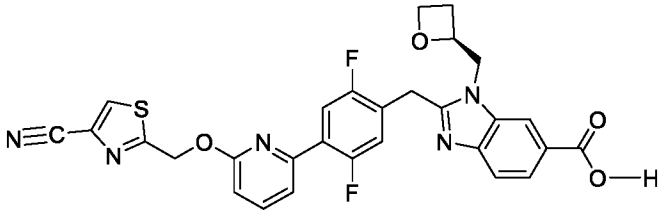
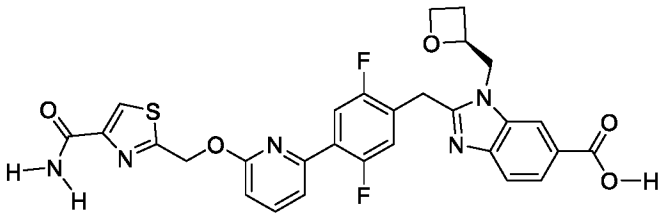


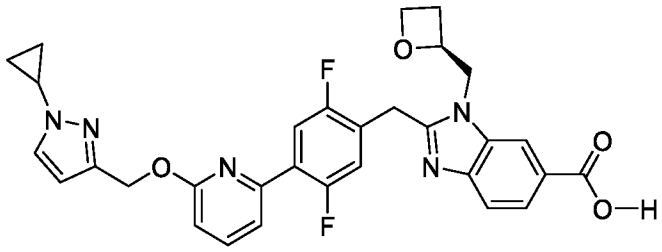
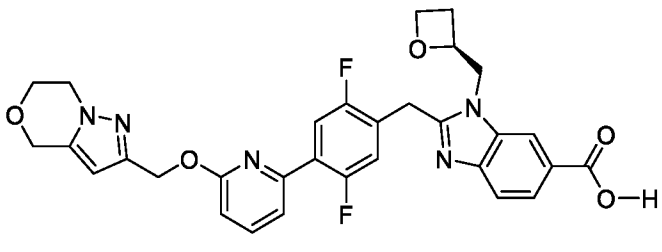

CE-2

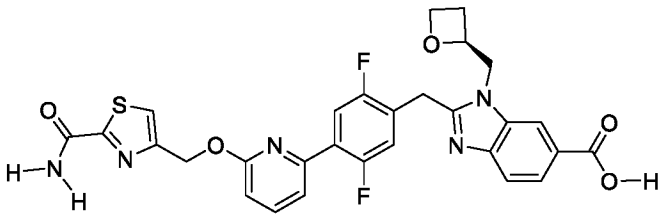
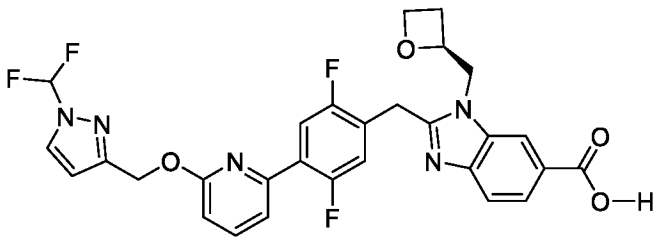
**(S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (сравнительный пример 2).** (S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновую кислоту получали способом, описанным в заявке на патент WO 2021/081207 (см. пример 444) и приведенных в ней ссылках.

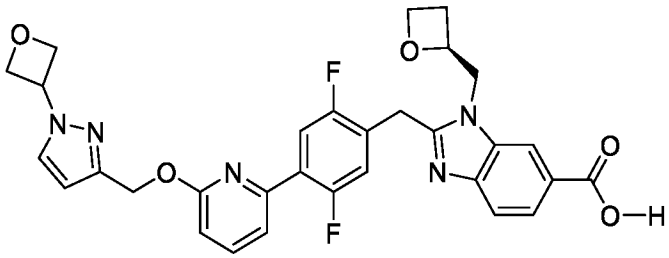
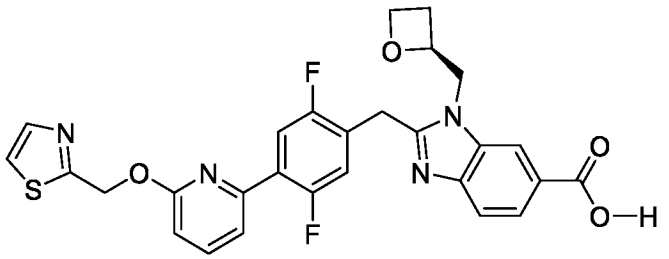
**Таблица 2. Соединения**

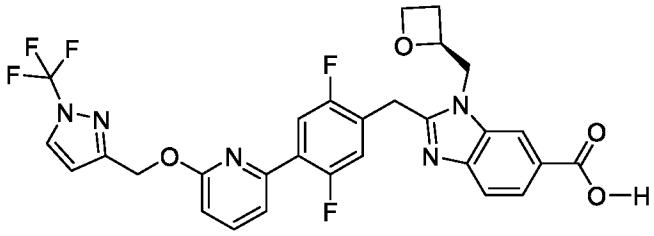
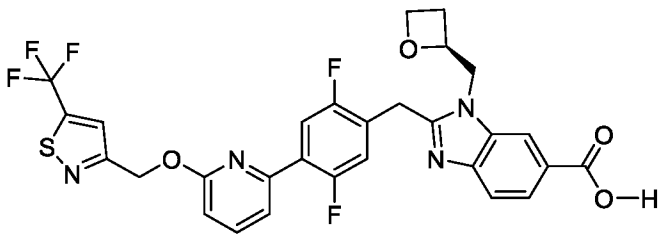
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  | 1 | 580,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,00 – 7,87 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,72 (дк, J = 11,2, 7,7 Гц, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H). |
| 2 |  | 1 | (M+H+) 574,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,42 (с, 1H), 8,33 – 8,27 (м, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,78 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,58 (м, 1H), 7,20 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,03 – 6,93 (м, 1H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,39 (м, 6H), 2,83 – 2,66 (м, 1H), 2,61 – 2,38 (м, 1H). |

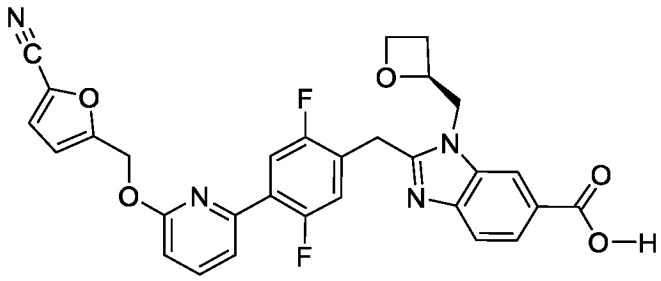
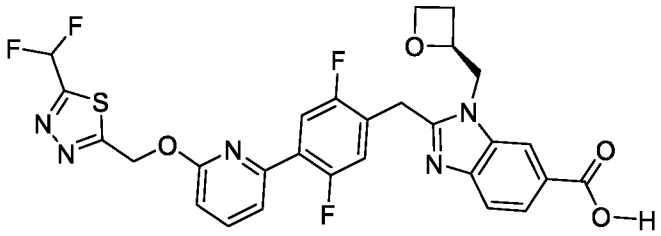
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 3 |  | 1 | (M+H+) 592,0 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,30 (д, J = 3,0 Гц, 2H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 9,6, 6,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,54 (м, 1H), 7,18 (дд, J = 11,6, 5,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,19 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 4,80 – 4,35 (м, 7H), 2,88 – 2,69 (м, 1H), 2,50 (к, J = 9,8, 8,6 Гц, 1H). |
| 4 |  | 1 | (M+H+) 608,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,47 (с, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,75 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,39 (м, 6H), 2,90 – 2,71 (м, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,2, 7,2 Гц, 1H). |
| 5 |  | 1 | (M+H+) 592,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,75 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = |

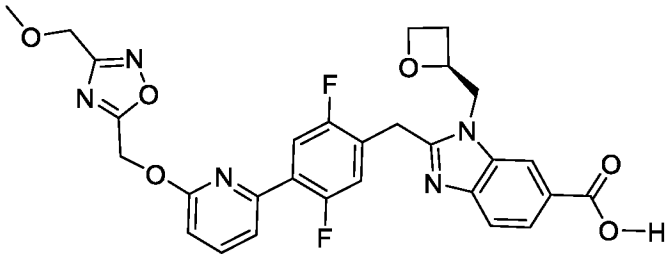
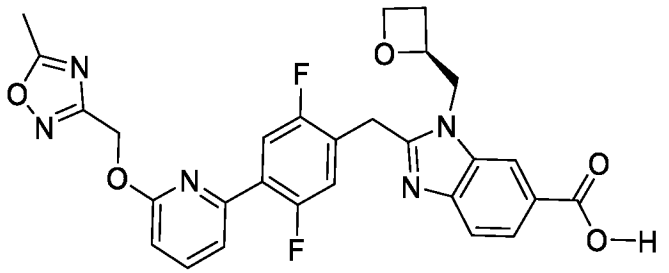
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,38 (м, 6H), 2,88 – 2,71 (м, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,4, 9,1, 7,2 Гц, 1H). |
| 6 |  | 1 | (M+H+) 572,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,76 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,33 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,0, 3,5 Гц, 1H), 4,78 – 4,29 (м, 7H), 3,66 – 3,52 (м, 1H), 2,95 – 2,71 (м, 1H), 2,61 – 2,39 (м, 1H), 1,17 – 0,93 (м, 4H). |
| 7 |  | 1 | (M+H+) 588,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,76 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,17 (с, |

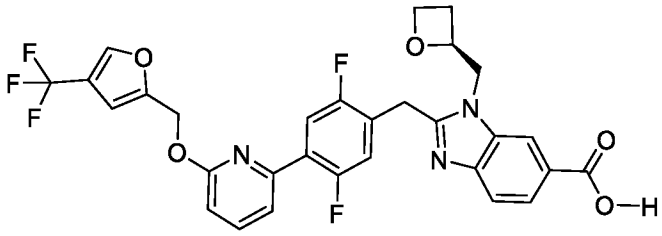
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1H), 5,45 (с, 2H), 5,20 (дд, J = 7,4, 2,5 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,78 – 4,39 (м, 6H), 4,17 – 4,02 (м, 4H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,1, 7,1 Гц, 1H). |
| 8 |  | 1 | (M+H+) 592,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,84 – 7,75 (м, 2H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 – 7,52 (м, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 0,9 Гц, 2H), 5,20 (тт, J = 7,1, 3,7 Гц, 1H), 4,80 – 4,37 (м, 7H), 2,91 – 2,71 (м, 1H), 2,59 – 2,39 (м, 1H). |
| 9 |  | 1 | (M+H+) 582,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,34 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,07 – 7,98 (м, 2H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 59,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,30 (м, 7H), 2,81 (дтд, J = 11,4, |

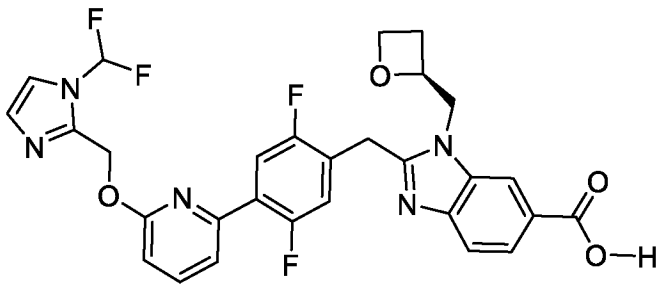
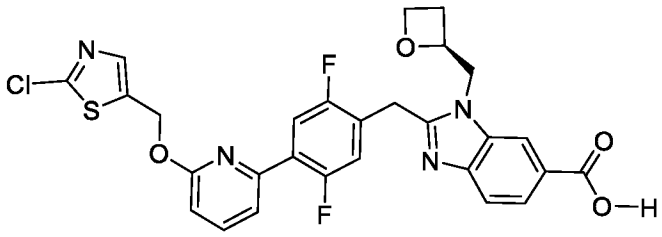
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,2 Гц, 1H). |
| 10 |  | 1 | (M+H+) 588,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01 – 7,90 (м, 2H), 7,81 – 7,69 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,63 – 5,53 (м, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,19 (дт, J = 7,1, 3,5 Гц, 1H), 5,11 – 4,98 (м, 5H), 4,78 – 4,30 (м, 7H), 2,80 (ддд, J = 10,4, 5,6, 2,6 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 9,2, 7,4, 1,9 Гц, 1H). |
| 11 |  | 1 | (M+H+) 549,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,78 (м, 4H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,55 (м, 2H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,79 – 4,37 (м, 8H), 2,87 – 2,67 (м, |

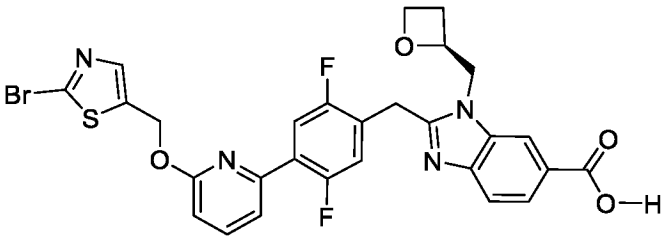
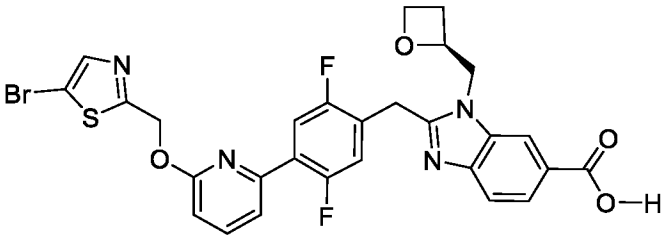
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1H), 2,49 (дк, J = 11,2, 7,6 Гц, 1H). |
| 12 |  | 1 | (M+H+) 600,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,79 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,1, 3,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,32 (м, 7H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H). |
| 13 |  | 1 | (M+H+) 617,0 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, |

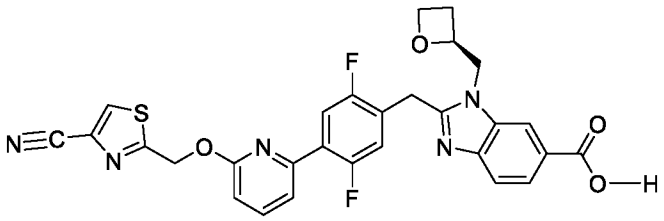
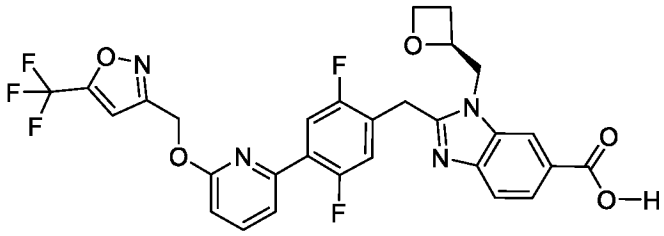
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,40 (м, 6H), 2,80 (дтд, J = 11,4, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,59 – 2,43 (м, 1H). |
| 14 |  | 1 | 557,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (с, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,49 (м, 3H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,08 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,70 – 4,41 (м, 4H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,29 (м, 1H). |
| 15 |  | 1 | 600 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,77 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,54 (м, 3H), 7,46 – 7,35 (м, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 |

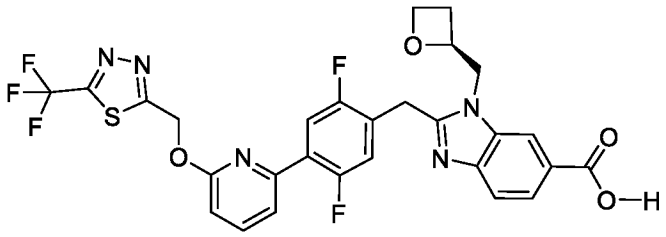
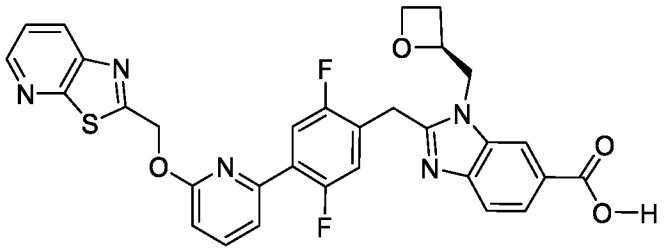
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Гц, 1H), 2,73 (ддд, J = 11,4, 8,3, 6,3 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,1, 7,0 Гц, 1H). |
| 16 |  | 1 | 578,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,80 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 – 7,90 (м, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,66 – 7,54 (м, 3H), 7,37 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 17,1 Гц, 4H), 4,43 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,78 – 2,65 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,3, 9,0, 7,0 Гц, 1H). |
| 17 |  | 1 | 548,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,00 – 7,87 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 |

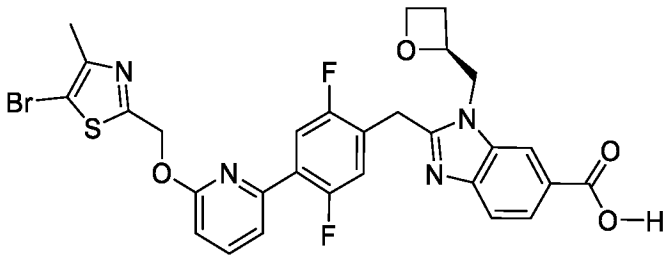
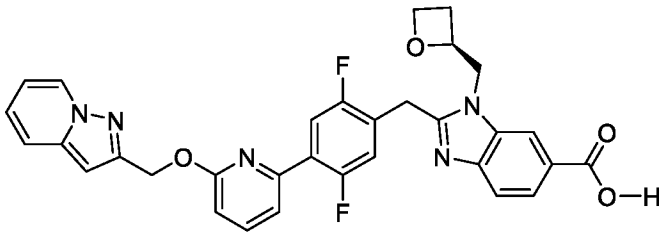
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,72 (дк, J = 11,2, 7,7 Гц, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H). |
| 18 |  | 1 | 600 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,47 (п, J = 1,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,1, 9,0, 6,9 Гц, 1H). |

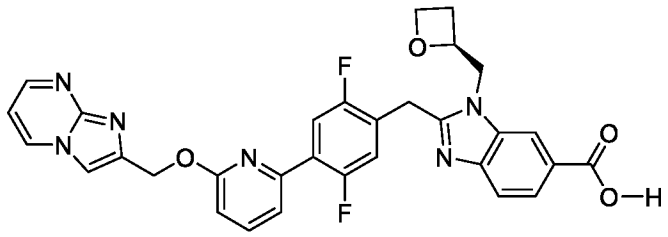
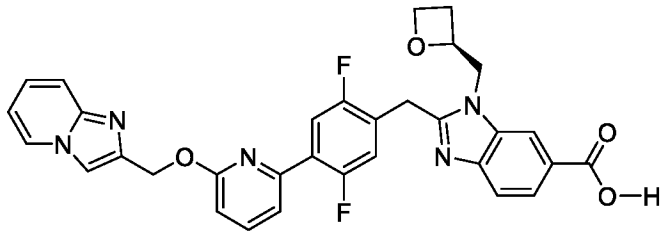
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 19 |  | 1 | 582,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,84 (м, 3H), 7,83 – 7,76 (м, 1H), 7,68 – 7,58 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,73 (дтд, J = 11,3, 8,2, 6,3 Гц, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H). |
| 20 |  | 1 | 583 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,01 – 7,87 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,42 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,11 – 5,04 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (с, 1H). |

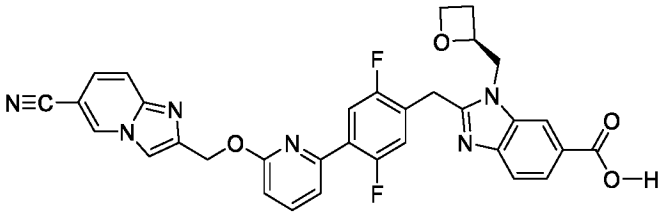
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 21 |  | 1 | 628 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 – 7,80 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,08 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,8, 2,7 Гц, 1H), 4,62 – 4,45 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,78 – 2,70 (м, 1H), 2,43 – 2,37 (м, 1H). |
| 22 |  | 1 | 628 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,86 (м, 3H), 7,83 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,08 (дт, J = 9,3, 4,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,2 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,63 – 4,44 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 1H). |

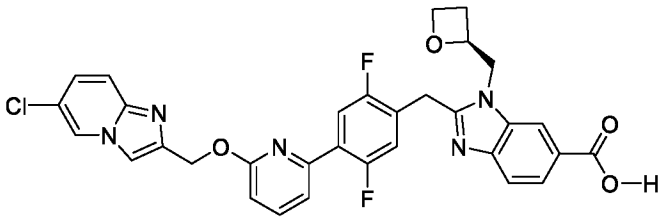
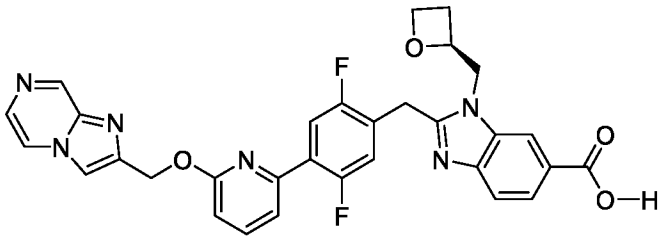
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 23 |  | 1 | 574 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,47 (с, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,75 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,39 (м, 6H), 2,90 – 2,71 (м, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,2, 7,2 Гц, 1H). |
| 24 |  | 1 | 600,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,82 – 7,74 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 4,8, 3,7 Гц, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,83 – 2,63 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 7,1 Гц, 1H). |

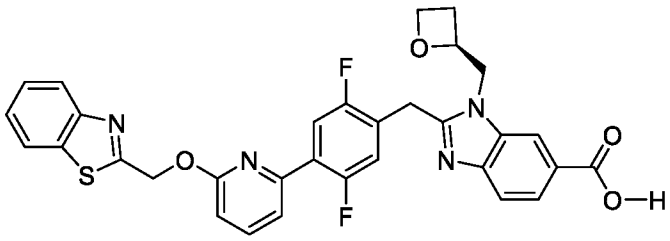
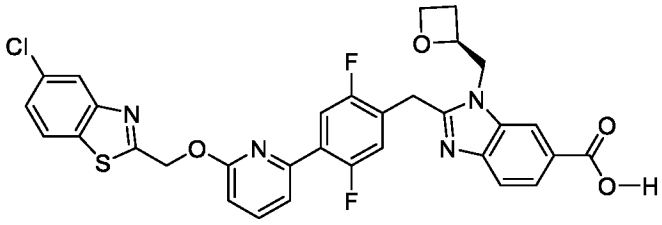
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 25 |  | 1 | 618 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (тд, J = 5,8, 5,4, 2,9 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (к, J = 10,0, 8,6 Гц, 1H). |
| 26 |  | 1 | 600,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,61 (дд, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,32 (дд, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,90 – 7,82 (м, 2H), 7,74 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 8,2, 4,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,26 – 5,12 (м, 1H), 4,65 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 4,62 – 4,34 (м, 5H), 2,74 (дт, J = 14,7, 6,9 Гц, 1H), 2,43 (ддд, J = 15,5, 10,4, 7,2 Гц, 1H). |

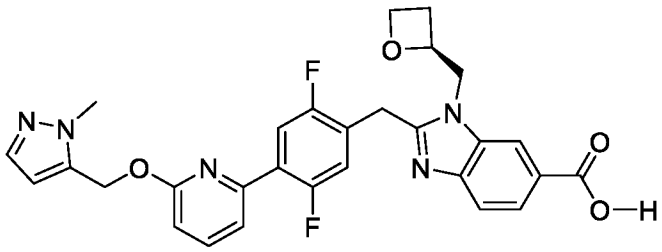
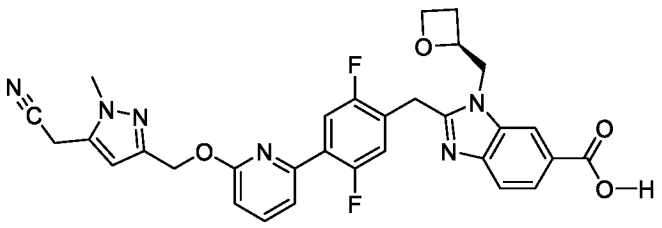
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 27 |  | 1 | 643 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,3, 4,1 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,40 (дт, J = 11,3, 8,0 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H). |
| 28 |  | 1 | 582,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,53 – 8,46 (м, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 10,9, 6,3 Гц, 1H), 7,89 – 7,73 (м, 2H), 7,67 – 7,53 (м, 2H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J = 8,9, 6,8, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,88 (тд, J = 6,9, 1,4 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 3H), 4,76 – 4,65 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,73 – 2,50 (м, 1H). |

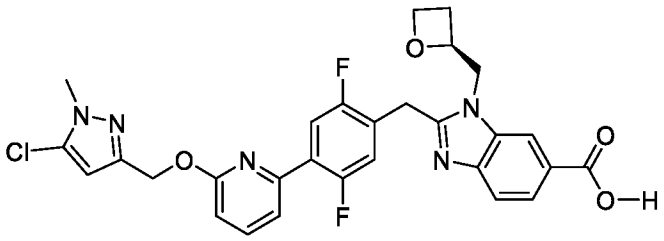
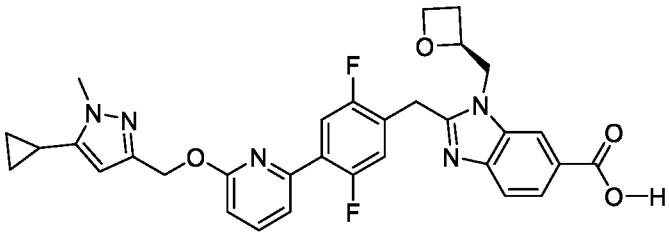
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 29 |  | 1 | 583,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,16 (дд, J = 6,8, 1,8 Гц, 1H), 8,98 (дд, J = 4,4, 1,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,6, 6,3 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 6,8, 4,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,26 (тт, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 5,00 – 4,92 (м, 1H), 4,84 – 4,64 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,87 (ддд, J = 14,1, 9,7, 6,9 Гц, 1H), 2,69 – 2,46 (м, 1H). |
| 30 |  | 1 | 582,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (дт, J = 6,8, 1,2 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,05 – 7,84 (м, 4H), 7,75 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (тд, J = 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,81 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,5 Гц, 1H), 4,99 – 4,91 (м, 1H), 4,85 – 4,61 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,86 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,56 (ддт, |

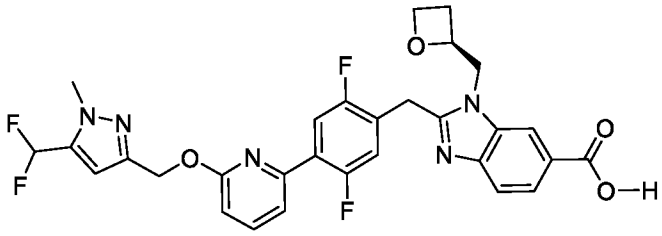
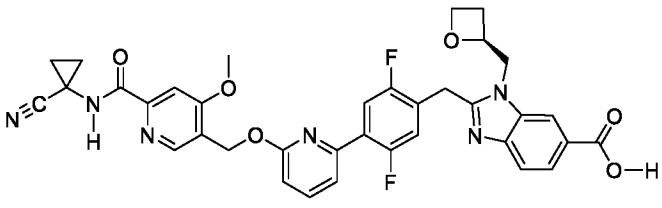
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | J = 11,6, 9,1, 7,2 Гц, 1H). |
| 31 |  | **1** | 607,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,24 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 8,58 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,29 – 8,12 (м, 2H), 7,97 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,77 (м, 2H), 7,74 (дд, J = 9,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,80 – 5,68 (м, 2H), 5,26 (тд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 3H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,99 – 2,80 (м, 1H), 2,59 (ддт, J = 11,6, 9,1, 7,2 Гц, 1H). |

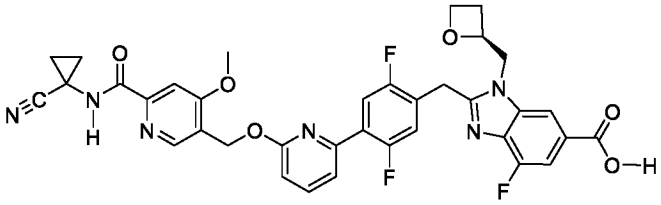
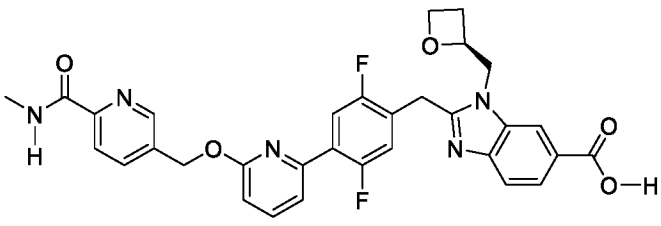
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 32 |  | 1 | 616,9 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,99 (дд, J = 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,04 – 7,93 (м, 2H), 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,83 – 5,71 (м, 2H), 5,26 (кд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 5,02 – 4,92 (м, 1H), 4,84 – 4,62 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,87 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,57 (ддт, J = 11,5, 9,0, 7,2 Гц, 1H). |
| 33 |  | 1 | 583,7 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,09 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,57 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,31 – 8,20 (м, 2H), 8,08 – 7,92 (м, 2H), 7,90 – 7,76 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,45 – 7,36 (м, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,27 (тд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,4, 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 2H), 4,71 (тд, J = 8,2, 6,2 Гц, 1H), 4,66 – 4,59 (м, 1H), 4,56 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,59 (ддт, J = 11,7, 9,2, 7,2 Гц, 1H). |

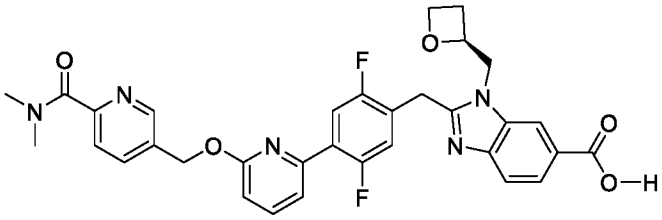
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 34 |  | 1 | 599,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,46 (т, J = 0,9 Гц, 1H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 10,8, 6,8 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,59 (м, 1H), 7,51 (ддд, J = 8,3, 7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,43 (ддд, J = 8,3, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,29 – 5,16 (м, 1H), 4,88 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,61 (м, 4H), 4,50 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,90 – 2,76 (м, 1H), 2,66 – 2,45 (м, 1H). |
| 35 |  | 1 | 633,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,44 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 9,7, 5,8 Гц, 2H), 7,78 (с, 2H), 7,73 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,27 – 5,12 (м, 1H), 4,85 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,77 – 4,57 (м, 4H), 4,50 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,76 (м, 1H), 2,64 – 2,46 (м, 1H). |

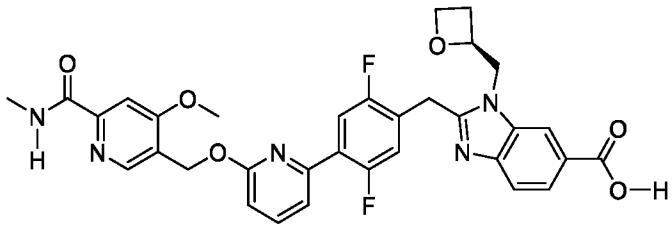
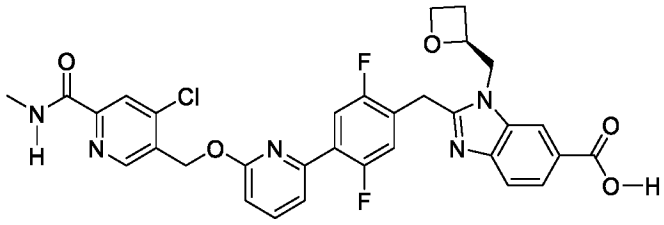
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 36 |  | 1 | 546,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 2H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,38 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,72 (дддд, J = 14,2, 11,2, 6,5, 4,1 Гц, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,2, 9,0, 7,0 Гц, 1H). |
| 37 |  | 1 | 585,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,90 – 7,75 (м, 2H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,45 (м, 2H), 4,45 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H). |

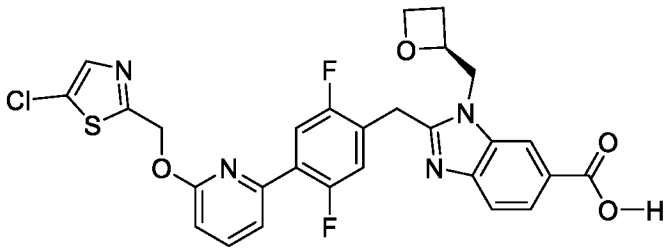
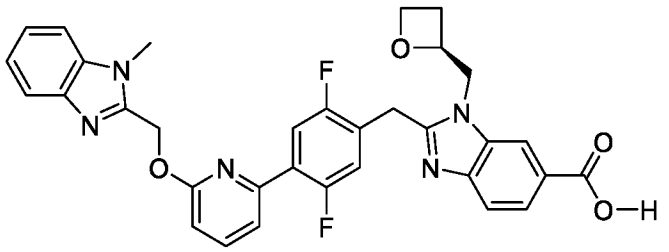
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 38 |  | 1 | 580,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,76 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,45 (м, 2H), 4,45 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,72 (дтд, J = 11,2, 8,2, 6,2 Гц, 1H), 2,40 (ддд, J = 11,2, 9,1, 5,5 Гц, 1H). |
| 39 |  | 1 | 586,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,78 – 4,40 (м, 6H), 3,88 (с, 3H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,6, 9,3, 7,2 Гц, 1H), 1,83 (тт, J = 8,4, 5,0 Гц, 1H), |

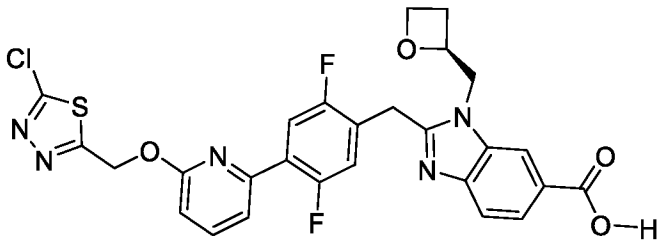
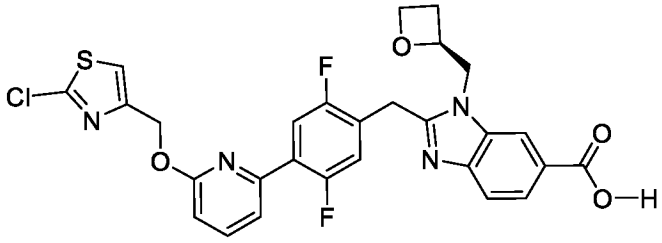
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1,06 – 0,93 (м, 2H), 0,72 – 0,58 (м, 2H). |
| 40 |  | 1 | 597,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,55 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 – 7,72 (м, 2H), 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,51 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,44 (м, 3H), 4,44 – 4,30 (м, 3H), 2,72 (дтд, J = 11,3, 8,2, 6,3 Гц, 1H), 2,47 – 2,35 (м, 1H). |
| 41 |  | 1 | (M+H+) 681,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,54 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,86 – 7,75 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,1, 3,5 Гц, |

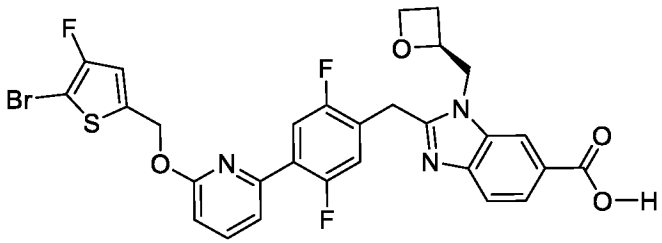
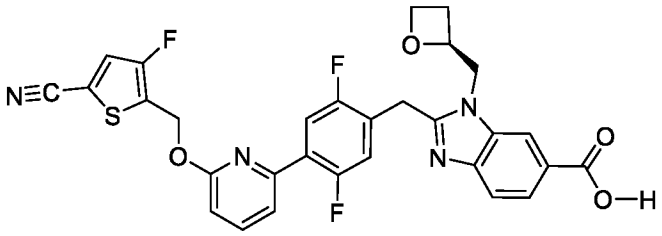
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,39 (м, 5H), 4,07 (с, 3H), 2,80 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,2 Гц, 1H), 1,68 – 1,52 (м, 2H), 1,44 – 1,36 (м, 2H). |
| 42 |  | 1 | (M+H+) 699,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,53 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,70 (м, 3H), 7,65 (дд, J = 11,2, 1,2 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,15 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,66 – 4,47 (м, 5H), 4,43 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 2,78 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,56 – 2,33 (м, 1H), 1,76 – 1,48 (м, 2H), 1,47 – 1,32 (м, 2H). |
| 43 |  | 1 | 600,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,84 – 8,72 (м, 2H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 – 8,02 (м, 2H), 7,97 – 7,86 (м, 1H), 7,86 – 7,76 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,08 |

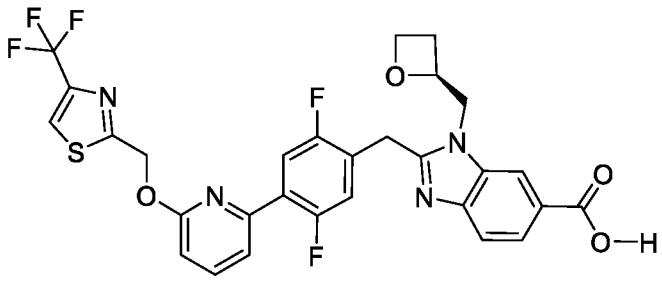
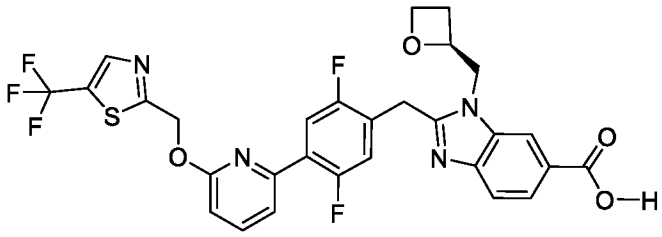
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,79 – 2,65 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 7,0 Гц, 1H). |
| 44 |  | 1 | 614,2 | s1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,73 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 8,2, 4,2 Гц, 2H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,1, 3,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,72 (дк, J = 12,1, 8,4 Гц, 1H), 2,48 – 2,30 (м, 1H). |

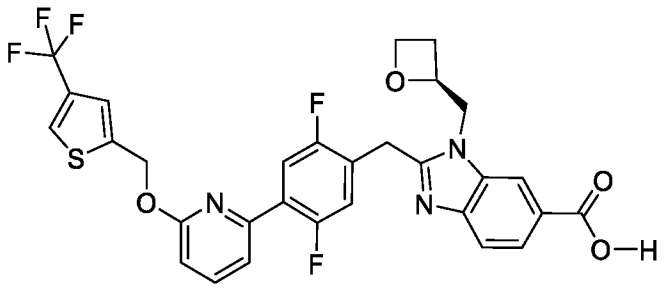
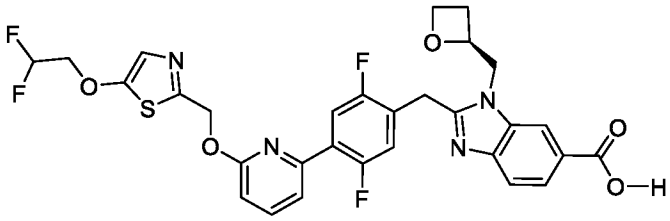
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 45 |  | 1 | 630,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,76 (к, J = 4,7 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,92 – 7,76 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,81 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,77 – 2,66 (м, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,2, 8,8, 6,9 Гц, 1H). |
| 46 |  | 1 | 634,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (д, J = 19,7 Гц, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,77 (м, 2H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,12 – 5,04 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,64 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 4,7 Гц, 3H), 2,78 – 2,64 (м, 1H), 2,44 – 2,28 (м, 1H). |

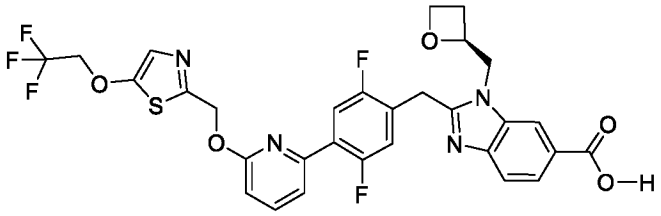
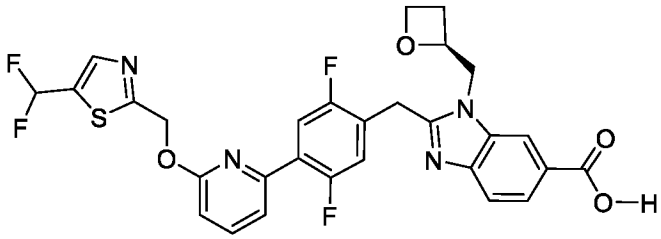
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 47 |  | 2 | 583,3 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,83 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,55 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,83 – 2,64 (м, 1H), 2,47 – 2,32 (м, 1H). |
| 48 |  | 2 | (M+H+) 596,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 10,4, 6,3 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,55 – 7,44 (м, 2H), 7,17 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,2, 2,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,67 – 4,54 (м, 3H), 4,51 (с, 1H), 4,46 – 4,38 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 2,78 (дтд, J = 11,5, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,48 (ддт, J = 11,5, 9,3, 7,1 Гц, 1H). |

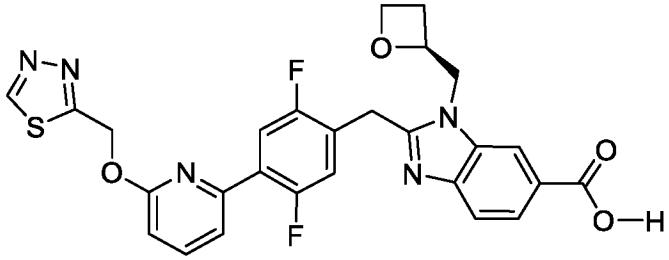
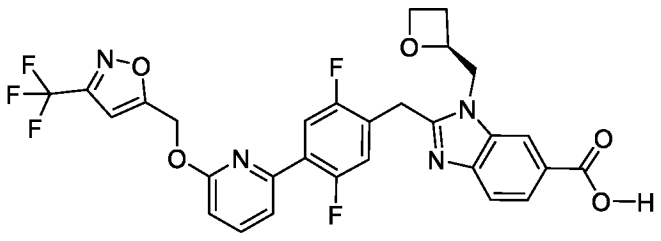
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 49 |  | 2 | 584 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,02 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,65 – 7,56 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,76 (с, 1H), 5,07 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,67 – 4,59 (м, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,44 – 2,34 (м, 1H). |
| 50 |  | **2** | 584 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,85 (м, 4H), 7,74 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,09 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,83 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,64 – 4,54 (м, 2H), 4,52 – 4,48 (м, 1H), 4,38 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,41 (ддт, J = 11,2, 8,9, 6,9 Гц, 1H). |

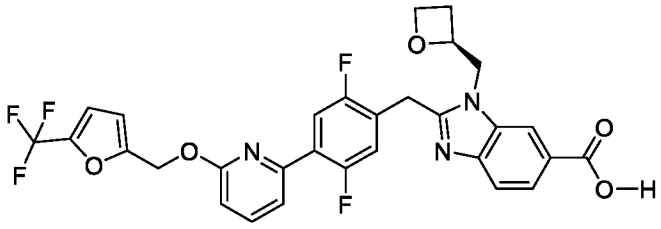
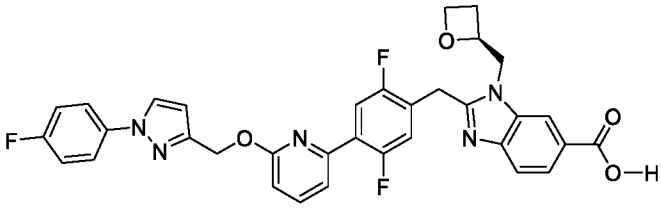
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 51 |  | **2** | 646,0 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,31 – 7,21 (м, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,47 – 2,35 (м, 1H). |
| 52 |  | **2** | 591 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 10,6, 6,6 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,43 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтд, J = 11,2, 8,2, 6,2 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 6,9 Гц, 1H). |

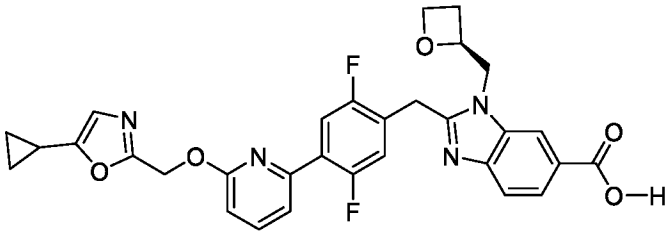
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 53 |  | **2** | 617 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,51 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,1, 2,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,77 – 2,68 (м, 1H), 2,44 – 2,35 (м, 1H). |
| 54 |  | **2** | 617,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,75 (м, 2H), 7,66 – 7,53 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтд, J = 10,8, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,3, 9,0, 7,0 Гц, 1H). |

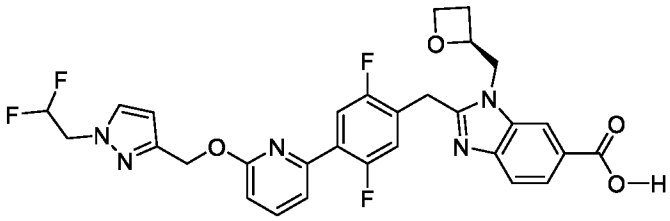
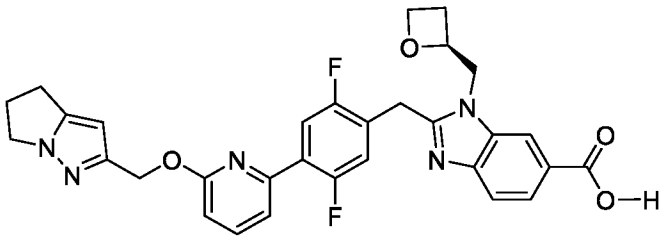
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 55 |  | **2** | 616 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 – 8,18 (м, 2H), 7,95 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтд, J = 11,0, 8,1, 6,2 Гц, 1H), 2,48 – 2,30 (м, 1H). |
| 56 |  | **2** | 629,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,29 (тт, J = 54,6, 3,3 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,16 (тд, J = 16,0, 3,3 Гц, 2H), 2,72 (дтд, J = 11,3, |

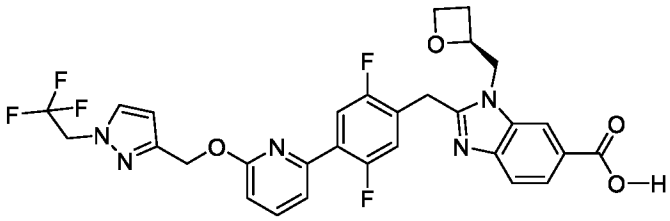
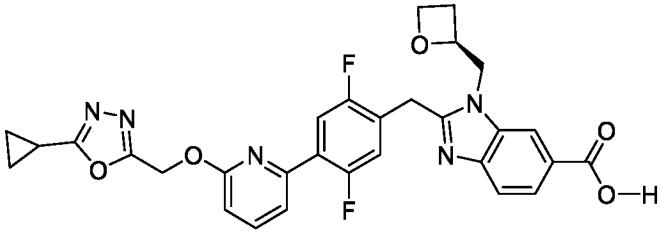
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 8,3, 6,4 Гц, 1H), 2,44 – 2,28 (м, 1H). |
| 57 |  | **2** | 647,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,58 (м, 3H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,69 (м, 1H), 2,40 (к, J = 10,2, 8,8 Гц, 1H). |
| 58 |  | **2** | 599 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,17 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,57 (м, 2H), 7,57 – 7,22 (м, 2H), 7,04 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = |

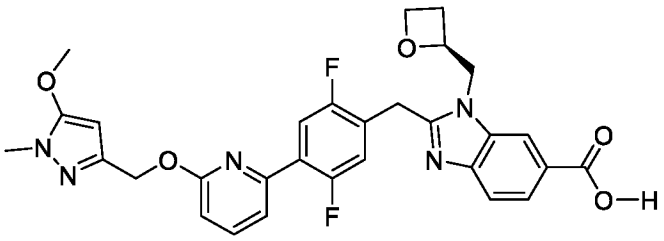
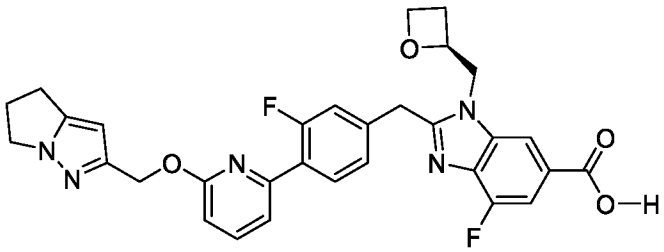
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,63 (м, 1H), 2,40 (ддд, J = 10,4, 8,4, 5,2 Гц, 1H). |
| 59 |  | **2** | 550,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,60 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,9, 5,4 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H). |
| 60 |  | **2** | 601,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 – 7,74 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 10,8, 8,1 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 |

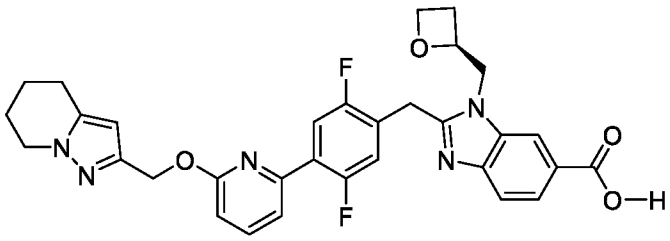
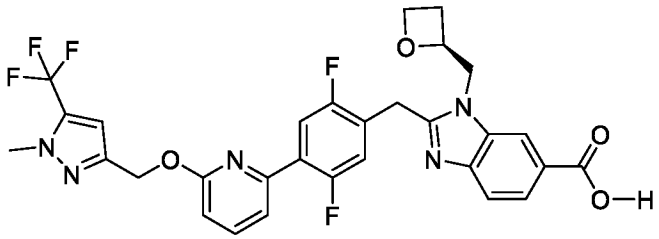
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (ддт, J = 13,8, 10,7, 5,3 Гц, 1H), 2,47 – 2,30 (м, 1H). |
| 61 |  | 2 | 600,25 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,23 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 – 7,89 (м, 2H), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 3,4, 1,4 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,21 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,78 – 4,32 (м, 7H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,0, 7,1 Гц, 1H). |
| 62 |  | 2 | 626,34 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,68 (м, 4H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 7,28 – 7,09 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,26 (кд, J = |

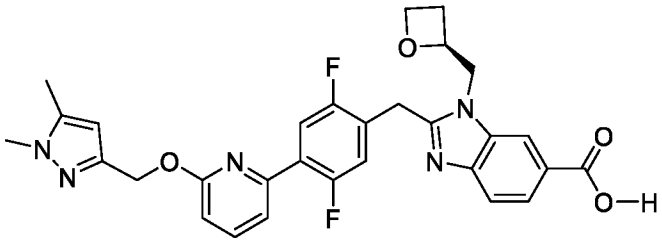
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,64 (м, 4H), 4,54 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,98 – 2,76 (м, 1H), 2,68 – 2,41 (м, 1H). |
| 63 |  | 2 | 573,35 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,69 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,64 (м, 4H), 4,55 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дтд, J = 14,1, 8,1, 6,7, 4,1 Гц, 1H), 2,58 (ддт, J = 9,1, 7,2, 2,0 Гц, 1H), 1,95 (тд, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 0,94 (дт, J = 8,5, 3,3 Гц, 2H), 0,81 – 0,65 (м, 2H). |

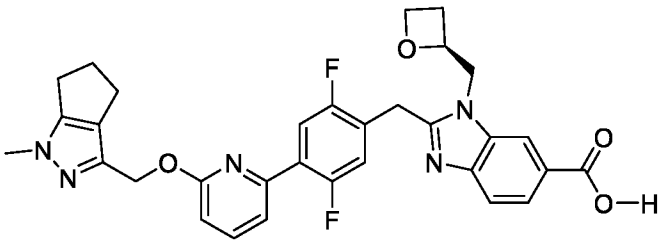
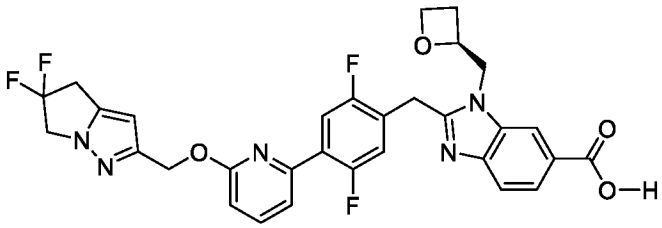
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 64 |  | 2 | 596,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,74 (м, 2H), 7,68 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,44 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,18 (т, J = 3,9 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 4H), 4,64 – 4,48 (м, 4H), 2,96 – 2,77 (м, 1H), 2,67 – 2,45 (м, 1H). |
| 65 |  | 2 | 572,65 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,79 (дт, J = 7,9, 3,6 Гц, 2H), 7,60 – 7,48 (м, 1H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,27 (дт, J = 7,3, 3,7 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,90 – 4,77 (м, 3H), 4,70 (тд, J = 8,0, 6,4 Гц, 1H), 4,56 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,89 (к, J = 7,0 Гц, 3H), 2,61 (г, J = 7,3 Гц, 3H). |

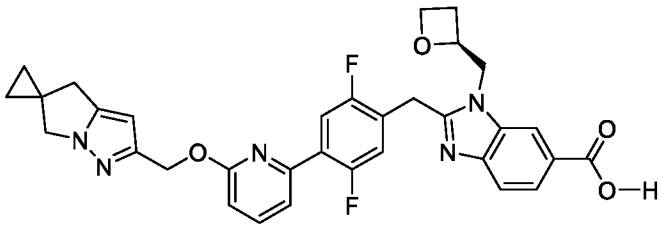
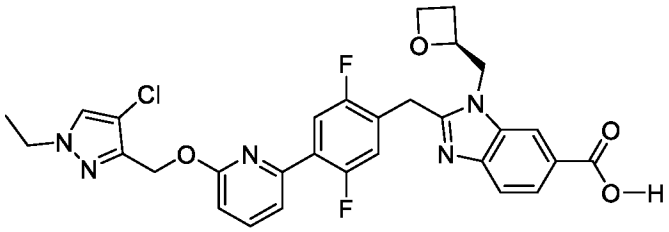
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 66 |  | 2 | 614,74 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,90 – 7,67 (м, 3H), 7,65 – 7,47 (м, 1H), 7,38 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,35 – 5,17 (м, 1H), 5,08 – 4,92 (м, 3H), 4,86 – 4,78 (м, 3H), 4,78 – 4,64 (м, 1H), 4,63 – 4,47 (м, 1H), 3,04 – 2,74 (м, 1H), 2,59 (с, 1H). |
| 67 |  | 2 | 574,27 | "1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (с, 1H), 8,22 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,03 – 7,93 (м, 1H), 7,87 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,3, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,65 (м, 3H), 4,55 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 3,12 (к, J = 8,8, 7,4 Гц, 1H), 2,96 – 2,77 (м, 1H), 2,69 – 2,46 (м, 1H), 2,35 – 2,04 (м, 2H),  1,17 (дт, J = 7,2, 3,4 Гц, 2H), 1,07 (п, J = 4,6 Гц, 2H)." |

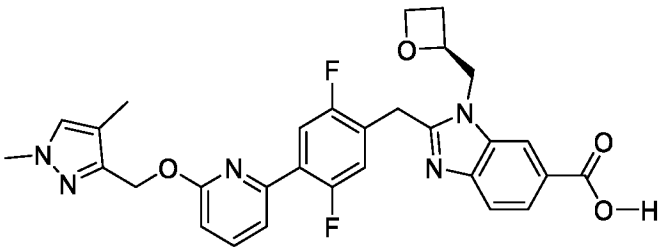
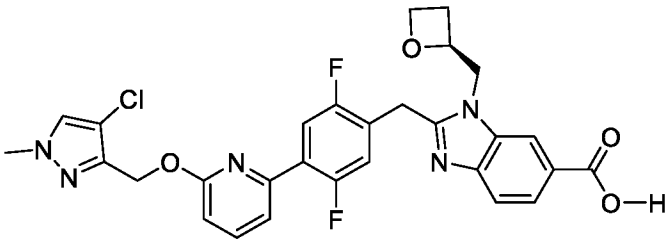
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 68 |  | 2 | 576,38 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 – 8,53 (м, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 10,9, 6,4 Гц, 1H), 7,88 – 7,70 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,94 – 6,80 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 5,01 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,87 – 4,65 (м, 4H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,88 (ддт, J = 10,2, 5,5, 2,8 Гц, 1H), 2,68 – 2,47 (м, 1H). |
| 69 |  | 2 | 572,33 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,12 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,84 – 7,67 (м, 2H), 7,47 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,35 – 7,08 (м, 2H), 6,80 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,14 – 5,01 (м, 1H), 4,81 – 4,52 (м, 5H), 4,47 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,11 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,90 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,76 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,0 Гц, 1H), 2,69 – 2,55 (м, 2H), 2,47 (ддт, J = 11,6, 9,2, 7,1 Гц, 1H). |

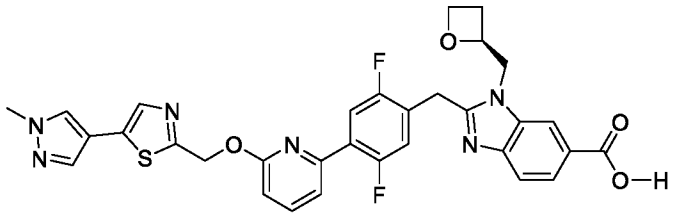
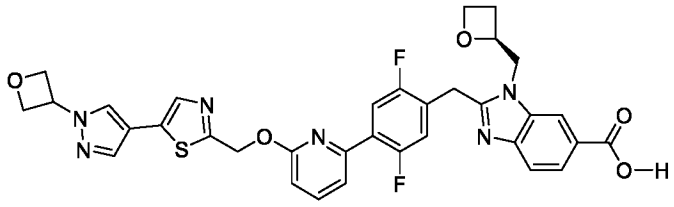
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 70 |  | 2 | 586,63 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,62 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,85 – 7,73 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,28 (кд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 5,04 (дд, J = 15,4, 7,6 Гц, 1H), 4,88 – 4,80 (м, 3H), 4,71 (ддд, J = 8,5, 7,4, 5,9 Гц, 1H), 4,56 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,89 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,81 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,60 (ддт, J = 11,6, 9,2, 7,2 Гц, 1H), 2,14 – 2,00 (м, 2H), 1,93 – 1,79 (м, 2H). |
| 71 |  | 2 | 614,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,55 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 10,9, 6,3 Гц, 1H), 7,89 – 7,66 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,63 (м, 4H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 1,0 Гц, 3H), 2,87 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 |

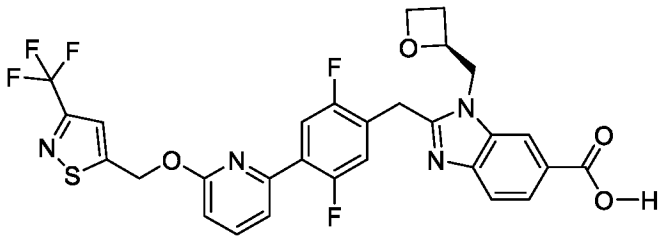
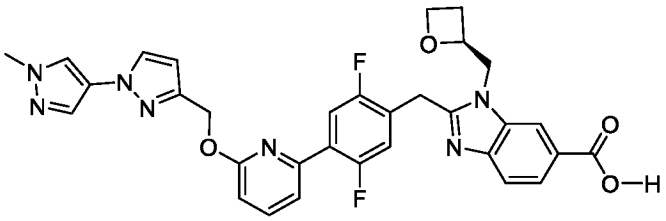
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Гц, 1H), 2,67 – 2,45 (м, 1H). |
| 72 |  | 2 | 560,44 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,72 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,28 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,87 – 4,76 (м, 2H), 4,71 (ддд, J = 8,4, 7,4, 5,9 Гц, 1H), 4,56 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,98 – 2,77 (м, 1H), 2,69 – 2,50 (м, 1H), 2,29 (с, 3H). |

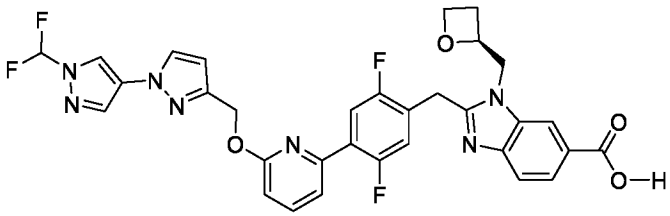
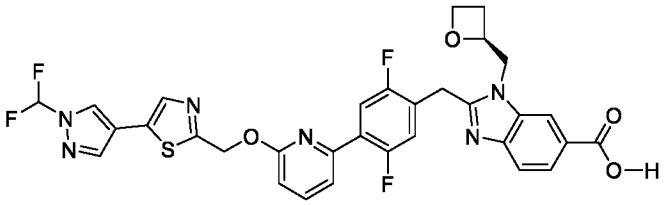
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 73 |  | 2 | 586,68 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,71 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,88 – 4,64 (м, 4H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,88 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,72 (дд, J = 7,9, 6,3 Гц, 2H), 2,64 – 2,42 (м, 5H). |
| 74 |  | 2 | 608,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,63 – 8,52 (м, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,69 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,66 (м, 4H), 4,63 – 4,46 (м, 3H), 3,53 (тд, J = 13,9, 0,8 Гц, 2H), 2,88 (дтд, J = 11,6, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,58 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,2 Гц, 1H). |

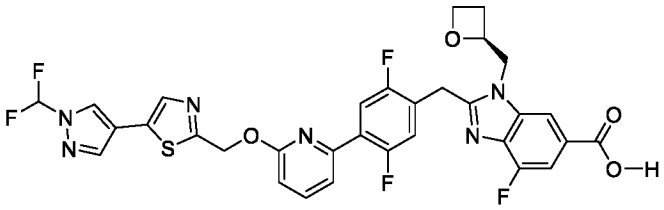
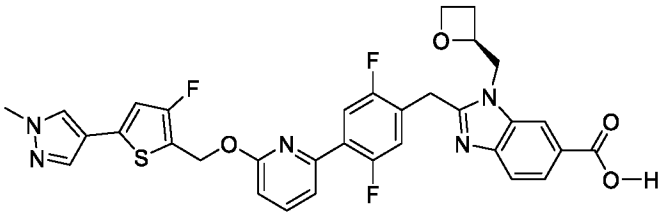
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 75 |  | 2 | 598,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,85 – 7,69 (м, 2H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,27 (тд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 5,08 – 4,98 (м, 1H), 4,92 – 4,77 (м, 3H), 4,70 (тд, J = 8,1, 6,1 Гц, 1H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 2,97 – 2,76 (м, 3H), 2,58 (ддт, J = 11,6, 9,2, 7,1 Гц, 1H), 0,95 – 0,68 (м, 4H). |
| 76 |  | 2 | 595,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,67 (м, 3H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 5,05 – 4,96 (м, 1H), 4,90 – 4,66 (м, 4H), 4,55 (дт, J = 9,3, 6,0 Гц, 1H), 4,16 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 2,99 – 2,76 (м, 1H), 2,70 – 2,47 (м, 1H), 1,44 (т, J = 7,3 Гц, 3H). |

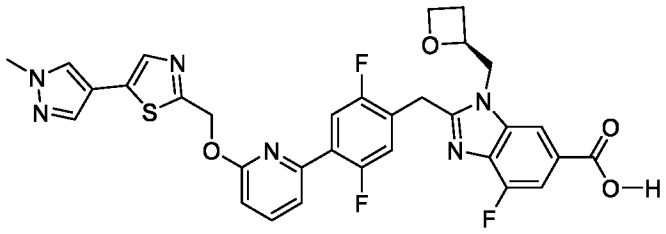
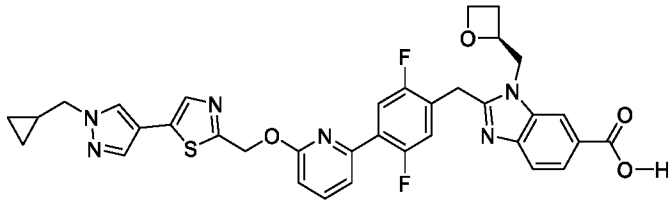
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 77 |  | 2 | 560,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,67 (м, 2H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,46 – 7,29 (м, 2H), 6,85 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,90 – 4,76 (м, 3H), 4,71 (тд, J = 8,1, 6,1 Гц, 1H), 4,56 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,89 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,59 (ддт, J = 11,6, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 2,10 (с, 3H). |
| 78 |  | 2 | 580,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,54 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,08 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,73 (м, 2H), 7,69 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 5,00 – 4,94 (м, 1H), 4,79 – 4,65 (м, 3H), 4,61 – 4,44 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,87 (ддд, J = 10,3, 5,7, 2,7 Гц, 1H), 2,67 – 2,43 (м, 1H). |

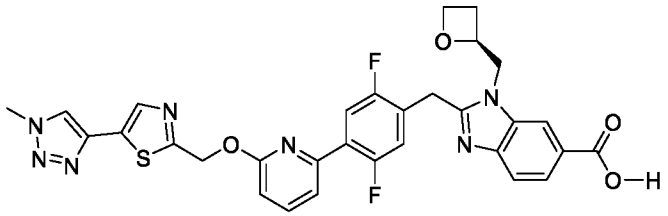
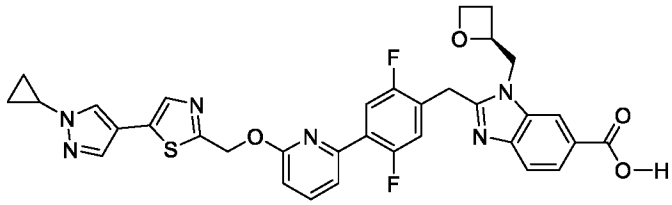
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 79 |  | **3** | 629,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,71 (дтд, J = 11,2, 8,1, 6,3 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,3, 9,1, 7,0 Гц, 1H). |
| 80 |  | 3 | (M+H+) 671,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,87 – 7,80 (м, 3H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,56 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 5,19 (тд, J = 7,4, 4,8 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 6,9 Гц, 5H), 4,73 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,40 (м, 6H), 2,89 – 2,69 (м, 1H), 2,59 – 2,39 (м, 1H). |

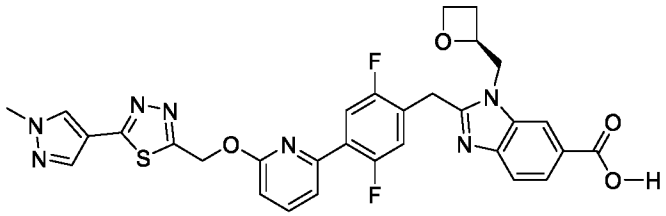
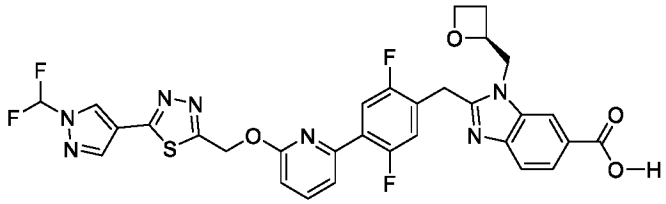
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 81 |  | 3 | (M+H+) 617,0 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,27 – 5,12 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,39 (м, 5H), 2,94 – 2,71 (м, 1H), 2,60 – 2,38 (м, 1H). |
| 82 |  | 3 | (M+H+) 612,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,05 – 7,94 (м, 3H), 7,91 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,77 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,0, 2,5 Гц, 1H), 4,83 – 4,34 (м, 7H), 3,91 (с, 3H), 2,96 – 2,63 (м, 1H), 2,63 – 2,32 (м, 1H). |

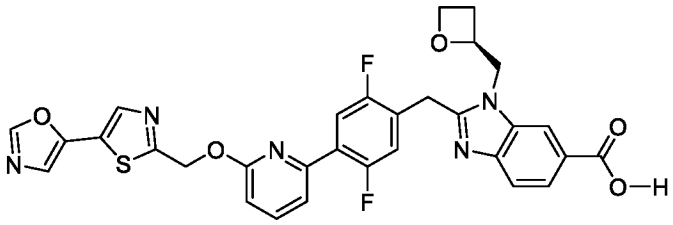
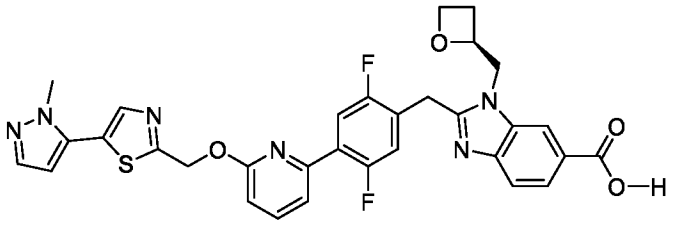
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 83 |  | 3 | (M+H+) 648,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,48 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,02 – 7,93 (м, 2H), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,70 – 7,64 (м, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 59,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,1, 3,6 Гц, 1H), 4,79 – 4,33 (м, 7H), 2,80 (дтд, J = 11,3, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H). |
| 84 |  | **3** | 665,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,68 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 – 7,89 (м, 2H), 7,85 – 7,79 (м, 1H), 7,74 (д, J = 44,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,71 (дтд, J = 11,3, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,6, 9,3, 7,1 Гц, 1H). |

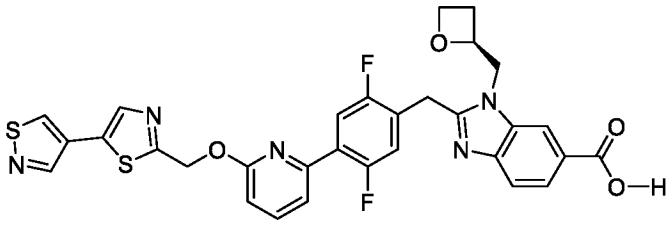
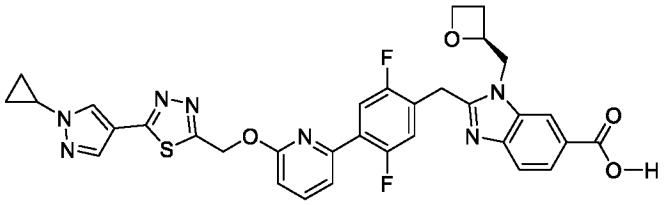
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 85 |  | **3** | 683 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,68 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 – 7,64 (м, 4H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,06 (дт, J = 9,5, 4,7 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 15,6, 6,8 Гц, 1H), 4,61 – 4,38 (м, 4H), 4,34 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,75 – 2,64 (м, 1H), 2,41 – 2,31 (м, 1H). |
| 86 |  | **3** | 646,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,72 (ддт, J = 14,4, 11,4, 7,1 Гц, 1H), 2,46 – 2,29 (м, 1H). |

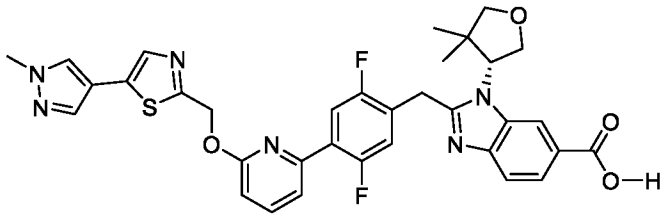
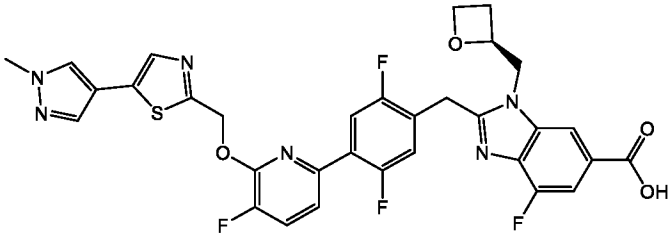
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 87 |  | **3** | 647,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96 – 7,86 (м, 3H), 7,75 (с, 1H), 7,58 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 8,2, 5,7 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,7, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,76 – 2,65 (м, 1H), 2,47 – 2,31 (м, 1H). |
| 88 |  | **3** | 669,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (к, J = 7,3, 6,8 Гц, 3H), 7,83 – 7,73 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 10,7, 7,3 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,14 – 4,99 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,88 – 2,61 (м, 1H), 2,46 – 2,28 (м, 1H), 1,24 (тд, J = 8,1, 7,6, 4,1 Гц, 1H), 0,58 – 0,45 (м, 2H), 0,36 (дт, J = 6,3, 4,4 Гц, 2H). |

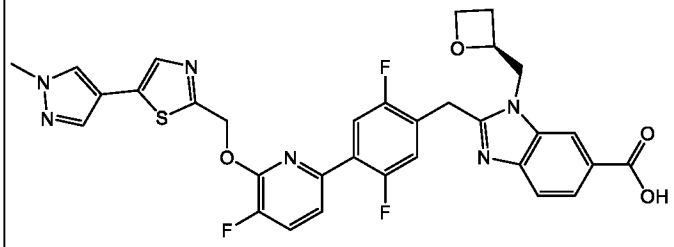
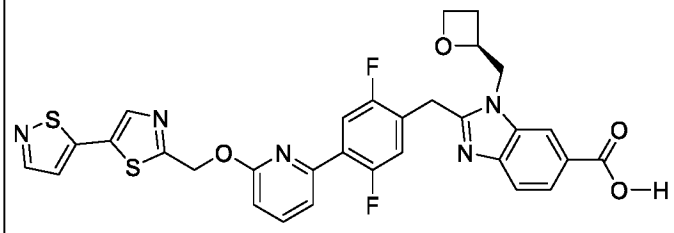
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 89 |  | **3** | 630,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,54 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,57 (м, 1H), 4,56 – 4,39 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,78 – 2,62 (м, 1H), 2,40 (к, J = 10,2, 8,9 Гц, 1H). |
| 90 |  | **3** | 655,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,15 – 4,98 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,72 (тт, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 16,2, 8,5 Гц, 1H), 2,40 (к, J = 10,3, 8,7 Гц, 1H), 1,05 (дк, J = 6,0, 3,9 Гц, 2H), 1,02 – 0,92 (м, 2H). |

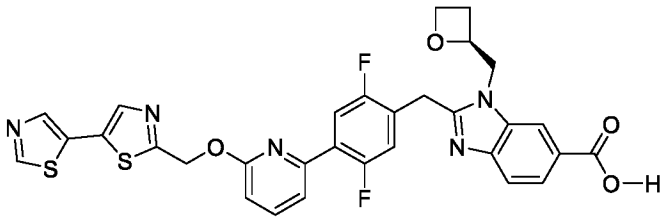
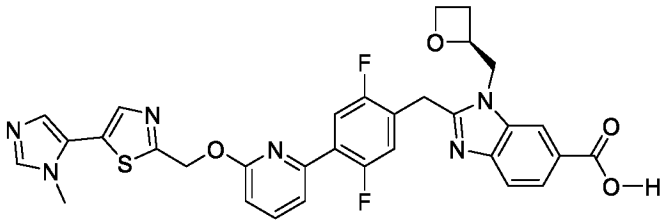
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 91 |  | **3** | 630,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,43 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,54 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,57 – 4,39 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,82 – 2,66 (м, 1H), 2,40 (к, J = 10,1, 8,6 Гц, 1H). |
| 92 |  | **3** | 666,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 – 7,69 (м, 4H), 7,60 (тд, J = 5,6, 5,2, 2,9 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,62 (м, 1H), 2,38 (ддт, J = 17,1, 9,2, 4,3 Гц, 1H). |

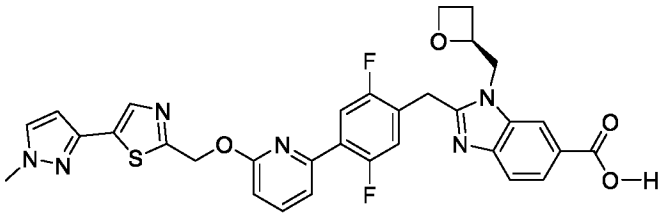
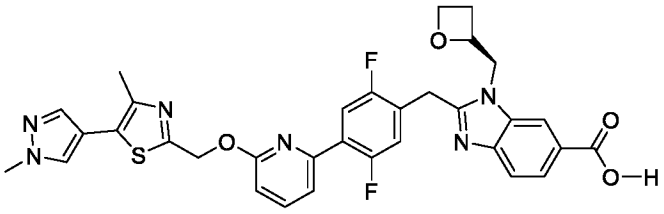
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 93 |  | **3** | 616 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 3H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 9,6, 6,8 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,76 – 2,68 (м, 1H), 2,40 (к, J = 10,6, 9,2 Гц, 1H). |
| 94 |  | **3** | 629,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,52 (м, 2H), 7,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,06 (дд, J = 8,1, 5,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,67 – 4,57 (м, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,73 (дт, J = 11,5, 7,8 Гц, 1H), 2,44 – 2,31 (м, 1H). |

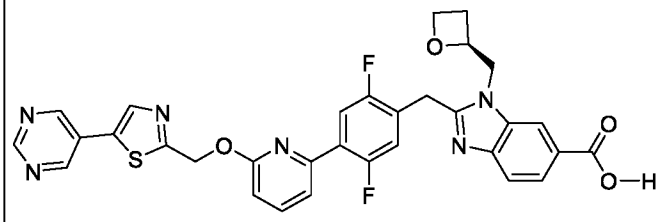
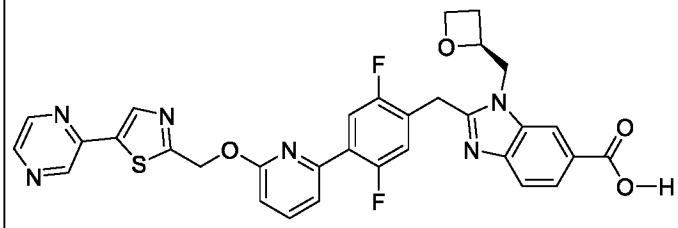
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 95 |  | **3** | 632 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,29 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,26 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 7,97 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,55 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 2,37 (дд, J = 19,4, 10,0 Гц, 1H). |
| 96 |  | **3** | 656,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,52 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96 – 7,88 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,52 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,80 (тт, J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,63 (м, 1H), 2,44 – 2,31 (м, 1H), 1,10 (к, J = 4,0 Гц, 2H), 1,04 – 0,94 (м, 2H). |

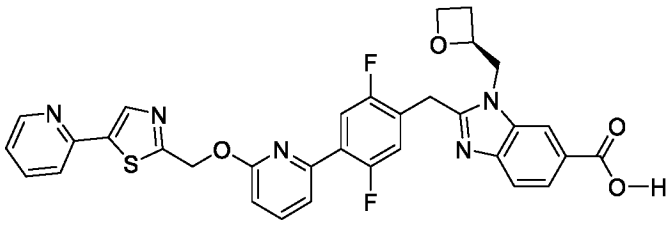
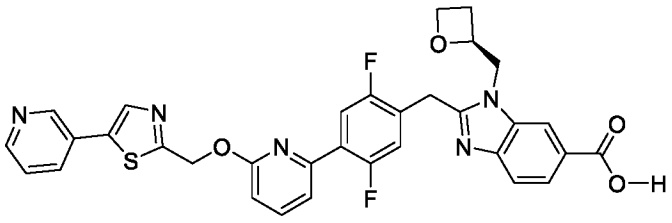
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 97 |  | **3** | 657,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,97 – 7,90 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,82 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,61 – 4,49 (м, 2H), 4,49 – 4,32 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |
| 98 |  | **3** | 665 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 – 7,83 (м, 3H), 7,76 (с, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,15 – 4,97 (м, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,81 – 2,62 (м, 1H), 2,44 – 2,29 (м, 1H). |

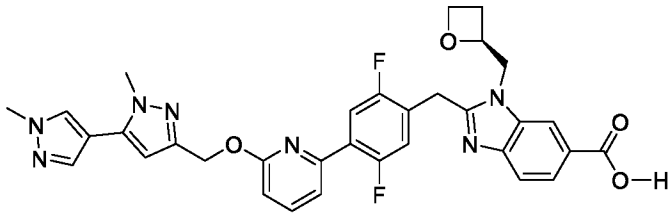
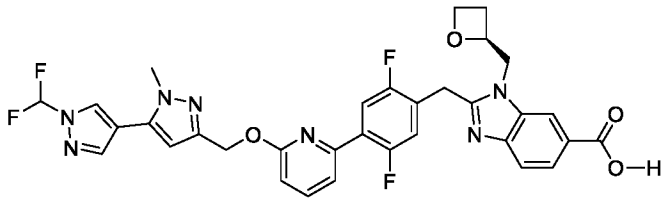
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 99 |  | **3** | 647,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,92 – 7,83 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,63 – 7,55 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,72 (ддт, J = 14,0, 11,3, 6,9 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 8,9, 7,0 Гц, 1H). |
| 100 |  | **3** | 632 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,58 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,62 – 7,55 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,64 (м, 1H), 2,39 (ддд, J = 17,9, 12,2, 8,3 Гц, 1H). |

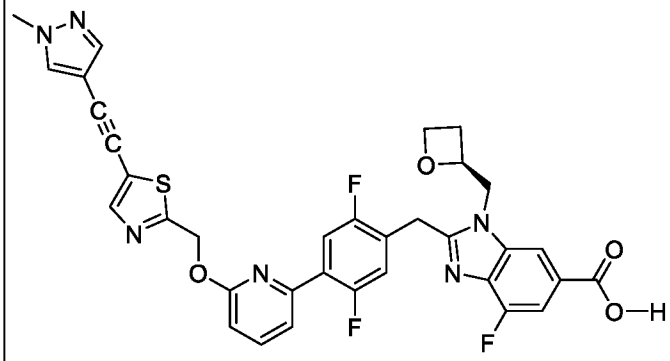
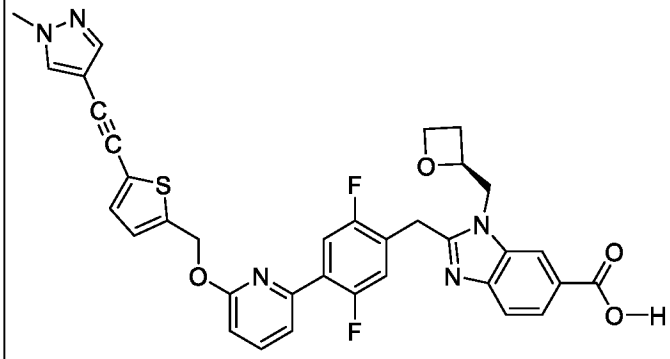
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 101 |  | **3** | 632 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 2H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (тд, J = 6,3, 5,7, 3,1 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,56 – 4,39 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,34 (м, 1H). |
| 102 |  | **3** | 629,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 – 7,85 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,52 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,07 (дд, J = 7,2, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,56 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,78 – 2,68 (м, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 1H). |

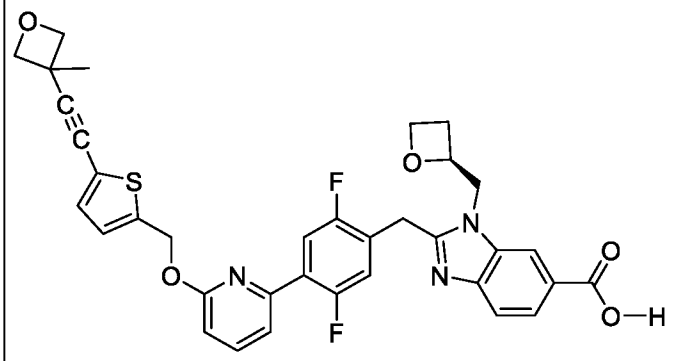
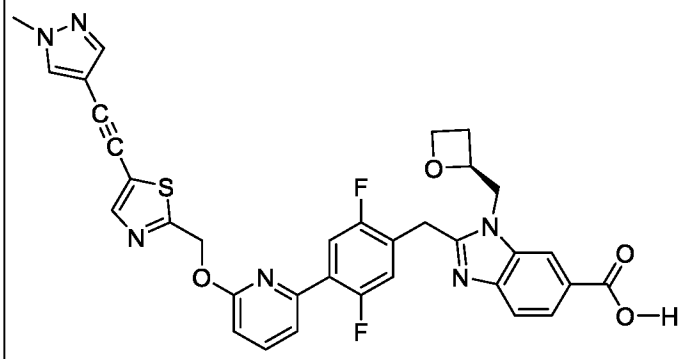
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 103 |  | **3** | 629,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,00 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,1, 6,3 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,15 – 4,99 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 6,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,78 – 2,68 (м, 1H), 2,44 – 2,35 (м, 1H). |
| 104 |  | **3** | 643,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 – 7,86 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,53 (м, 3H), 7,38 (дд, J = 11,7, 6,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,07 (тд, J = 7,3, 4,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,80 – 2,64 (м, 1H), 2,42 (с, 4H). |

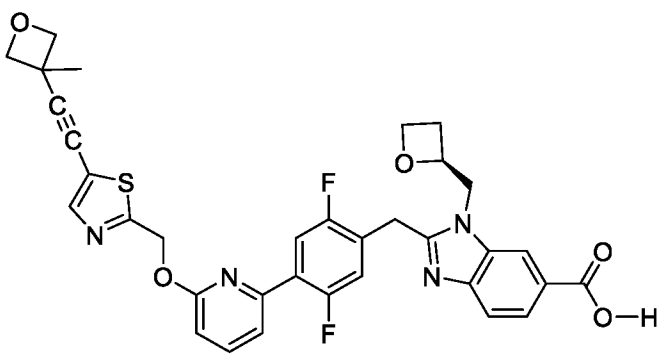
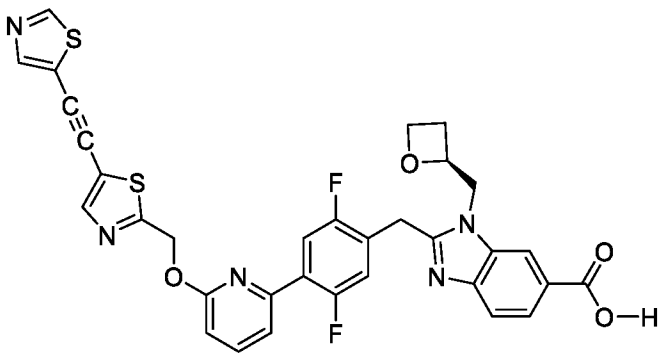
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 105 |  | **3** | 627,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,11 (с, 1H), 8,99 (с, 2H), 8,42 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 11,1, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,22 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,83 (дд, J = 15,6, 7,4 Гц, 1H), 4,72 – 4,60 (м, 3H), 4,51 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,85 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,62 – 2,47 (м, 1H). |
| 106 |  | **3** | 627,5 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,05 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,56 (дд, J = 2,6, 1,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 2,2 Гц, 2H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,22 (к, J = 6,2, 5,7 Гц, 1H), 4,82 (дд, J = 15,5, 7,4 Гц, 1H), 4,74 – 4,60 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,98 – 2,75 (м, 1H), 2,53 (дк, J = 11,3, 7,4 Гц, 1H). |

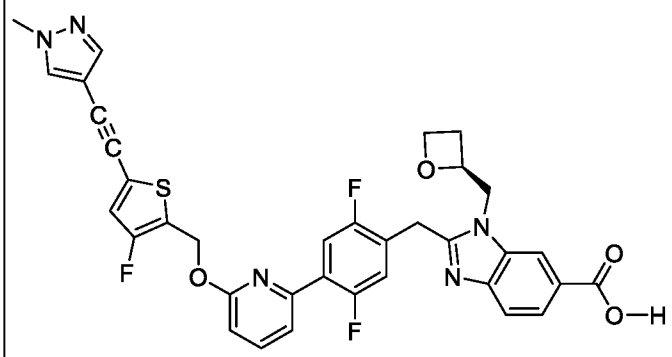
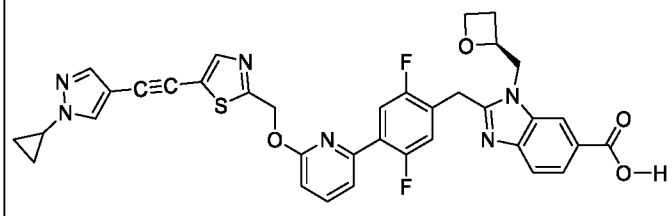
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 107 |  | **3** | 626,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,53 (с, 1H), 8,50 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,93 – 7,81 (м, 3H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 13,0, 6,8 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,24 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 5,01 – 4,89 (м, 1H), 4,83 – 4,71 (м, 3H), 4,67 (дд, J = 13,2, 6,5 Гц, 1H), 4,51 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,96 – 2,77 (м, 1H), 2,71 – 2,50 (м, 1H). |
| 108 |  | **3** | 626,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,92 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,66 – 8,59 (м, 1H), 8,56 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,29 (дт, J = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 (тд, J = 8,1, 7,5, 3,3 Гц, 2H), 7,37 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,25 (тд, J = 7,2, 2,3 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,62 (м, 4H), 4,53 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,78 (м, 1H), 2,67 – 2,48 (м, 1H). |

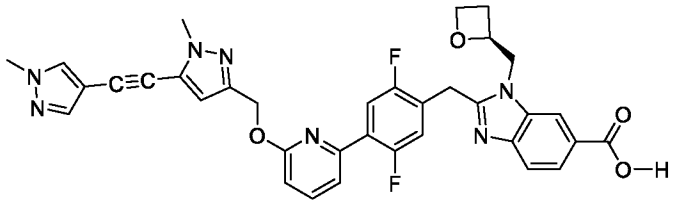
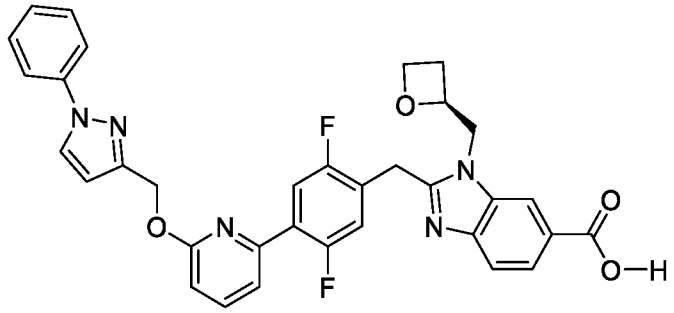
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 109 |  | 3 | 626,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 6,9 Гц, 1H). |
| 110 |  | 3 | 662,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,66 (с, 1H), 8,24 – 8,14 (м, 2H), 8,04 – 7,92 (м, 1H), 7,90 – 7,75 (м, 3H), 7,59 – 7,47 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,45 (м, 2H), 4,44 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,40 (дк, J = 11,1, 7,3 Гц, 1H). |

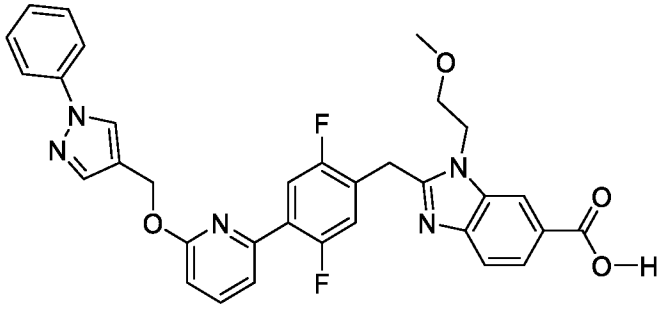
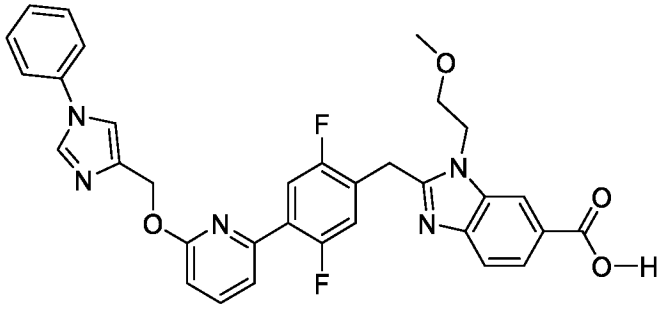
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 111 |  | **4** | 671 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,45 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,71 (дтд, J = 11,0, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,38 (дддд, J = 14,4, 9,8, 8,3, 4,3 Гц, 1H). |
| 112 |  | **4** | 652,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,97 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 – 7,52 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,22 (к, J = 3,7 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,45 – 2,30 (м, 1H). |

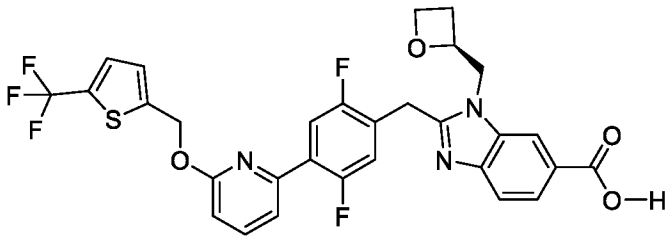
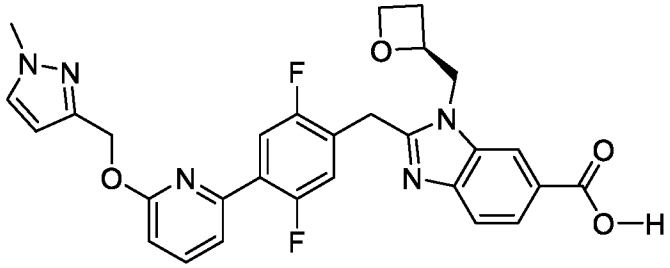
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 113 |  | 4 | 642,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,14 – 5,00 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,43 (м, 3H), 4,40 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,66 (м, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H), 1,60 (с, 3H). |
| 114 |  | 4 | 653,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96 – 7,90 (м, 1H), 7,88 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 7,9, 2,0 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,8 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,71 (дтд, J = 11,1, |

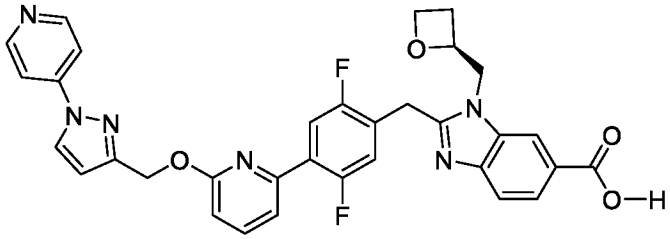
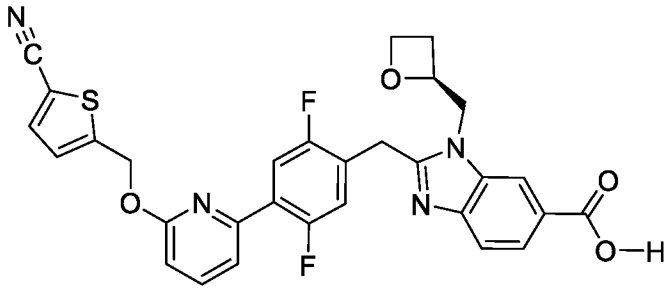
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,45 – 2,35 (м, 1H). |
| 115 |  | 4 | 643,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,80 – 4,68 (м, 3H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,39 (м, 5H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дк, J = 10,7, 7,5 Гц, 1H), 2,45 – 2,32 (м, 1H), 1,61 (с, 3H). |
| 116 |  | 4 | 656 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,22 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), |

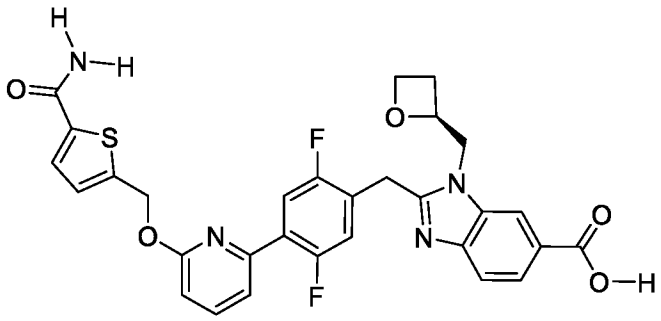
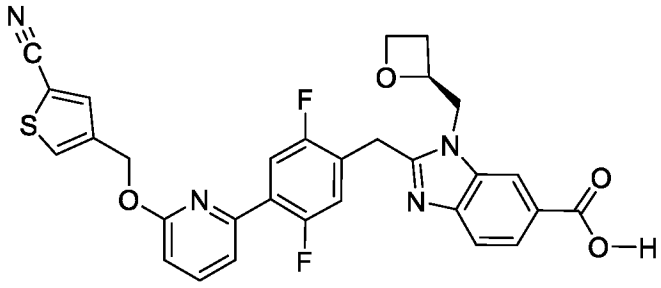
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 5,82 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,64 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 7,0 Гц, 1H). |
| 117 |  | **4** | 670,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,7, 6,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,17 – 5,00 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,2, 2,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,1 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,71 (дд, J = 16,7, 8,2 Гц, 1H), 2,45 – 2,33 (м, 1H). |
| 118 |  | **4** | 679,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (дд, J = 8,2, 2,7 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, |

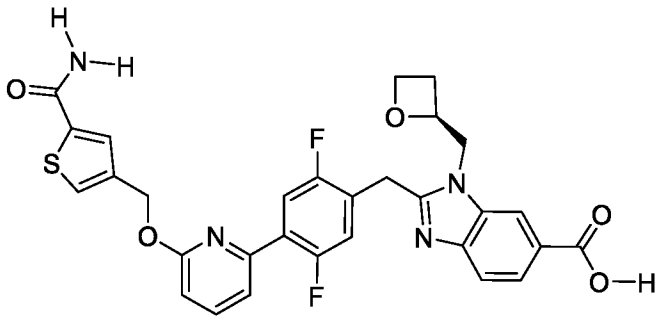
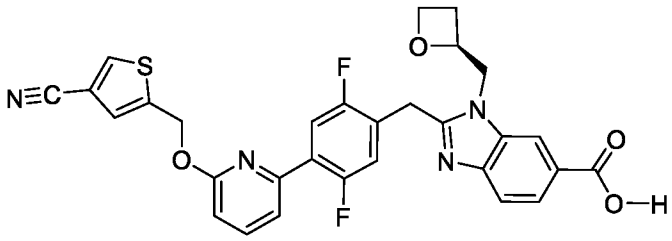
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1H), 5,78 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 6,9, 3,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,76 (тт, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,43 – 2,33 (м, 1H), 1,15 – 1,02 (м, 2H), 1,02 – 0,93 (м, 2H). |
| 119 |  | 4 | 650,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,20 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,90 – 7,81 (м, 1H), 7,81 – 7,69 (м, 2H), 7,59 – 7,47 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,66 – 4,40 (м, 4H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,72 (дтд, J = 10,9, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,48 – 2,28 (м, 1H). |
| 120 |  | 5 | (M+H+) 608,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,04 – 7,96 (м, 2H), 7,82 – 7,73 (м, 3H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,51 – 7,38 (м, 2H), 7,36 – 7,25 (м, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,91 – 6,84 (м, 1H), 6,60 (д, J = 2,5 Гц, 1H), |

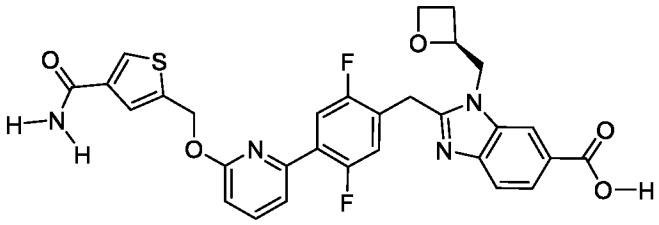
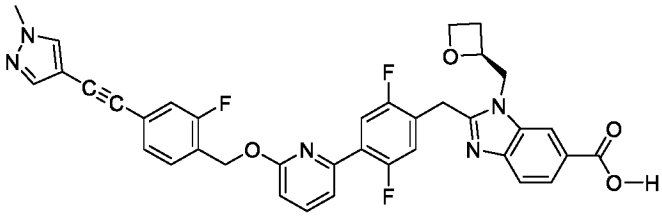
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 5,58 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,47 (м, 4H), 4,44 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,86 – 2,65 (м, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,1 Гц, 1H). |
| 121 |  | 5 | (M+H+) 596,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,64 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,97 – 7,76 (м, 6H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 7,9 Гц, 3H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,31 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,60 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,22 (д, J = 2,8 Гц, 3H). |
| 122 |  | 5 | (M+H+) 596,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,4, 6,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,82 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,63 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 – 7,45 (м, 3H), 7,45 – 7,26 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,59 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,69 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H). |

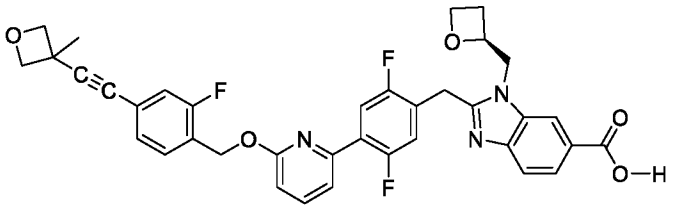
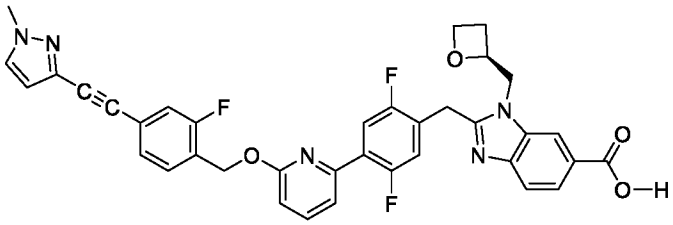
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 123 |  | 5 | (M+H+) 616,0 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 – 7,90 (м, 2H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,45 (дт, J = 3,8, 1,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 3,8, 1,3 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,21 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,48 (м, 4H), 4,45 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,61 – 2,41 (м, 1H). |
| 124 |  | 5 | (M+H+) 546,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,76 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,36 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,20 (тт, J = 7,1, 3,5 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,40 (м, 5H), 3,91 (с, 2H), 2,81 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,1, 7,2 Гц, 1H). |

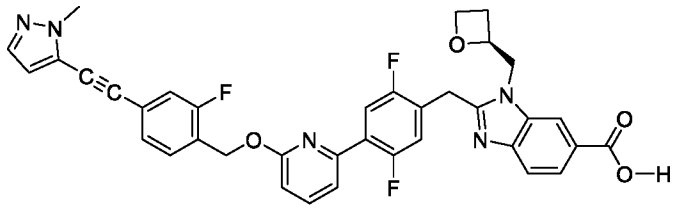
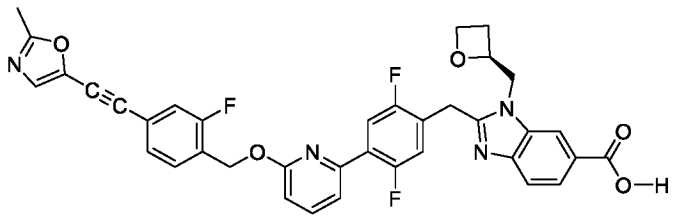
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 125 |  | 5 | (M+H+) 609,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 – 8,55 (м, 2H), 8,44 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,05 – 7,94 (м, 2H), 7,94 – 7,87 (м, 2H), 7,79 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,1, 3,7 Гц, 1H), 4,76 – 4,30 (м, 6H), 2,92 – 2,69 (м, 1H), 2,59 – 2,45 (м, 1H). |
| 126 |  | **5** | 573,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,88 (м, 3H), 7,85 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,48 – 7,39 (м, 2H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,13 – 5,04 (м, 1H), 4,82 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,64 – 4,47 (м, 3H), 4,38 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,66 (м, 1H), 2,46 – 2,32 (м, 1H). |

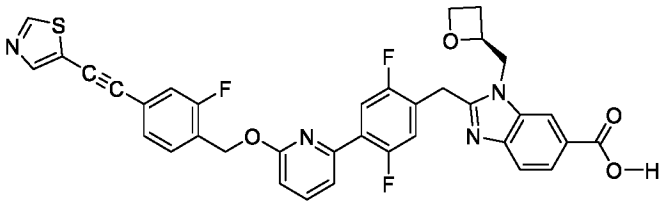
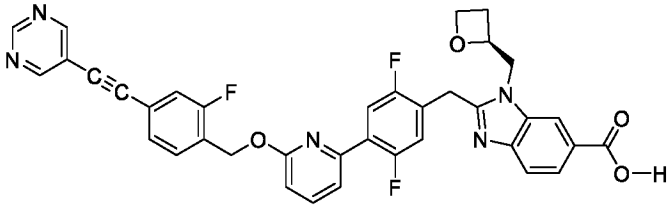
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 127 |  | **5** | 591,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 2H), 7,88 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,62 (м, 2H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,23 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,16 – 5,00 (м, 1H), 4,81 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,73 – 4,60 (м, 1H), 4,60 – 4,46 (м, 3H), 4,38 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,66 (м, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H). |
| 128 |  | **5** | 573,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,39 – 8,28 (м, 1H), 8,10 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 – 7,81 (м, 2H), 7,65 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,09 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,81 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 15,4, 2,8 Гц, 1H), 4,64 – 4,46 (м, 3H), 4,38 (дт, J = 8,8, 5,8 Гц, 1H), 2,80 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,30 (м, 1H). |

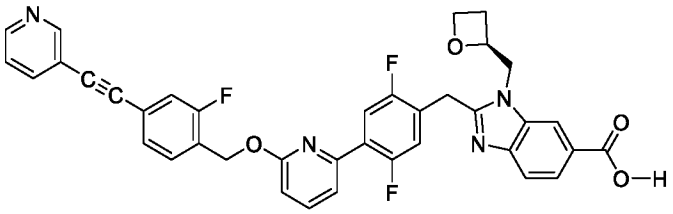
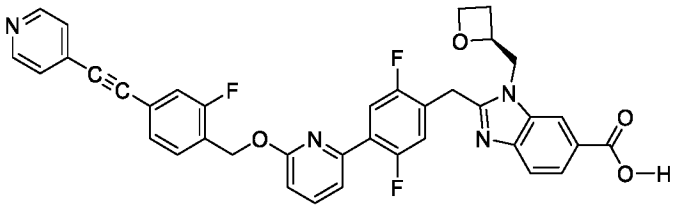
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 129 |  | **5** | 591 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92 – 7,81 (м, 4H), 7,78 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,5, 5,1 Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (м, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,08 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,61 (м, 1H), 4,60 – 4,43 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,69 (м, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 1H). |
| 130 |  | **5** | 573,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,87 (м, 2H), 7,82 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,60 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,13 – 5,02 (м, 1H), 4,79 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,60 – 4,43 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,69 (м, 1H), 2,46 – 2,33 (м, 1H). |

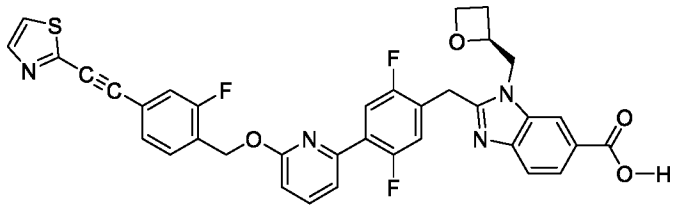
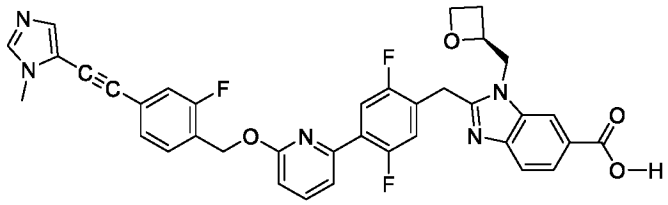
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 131 |  | **5** | 591,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,57 – 7,52 (м, 1H), 7,42 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,08 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,4, 7,2 Гц, 1H), 4,69 – 4,61 (м, 1H), 4,61 – 4,44 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 8,9, 5,8 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,45 – 2,30 (м, 1H). |
| 132 |  | **6** | 664,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,55 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 7,95 – 7,86 (м, 1H), 7,86 – 7,70 (м, 3H), 7,66 – 7,57 (м, 1H), 7,52 (дт, J = 12,7, 7,3 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 16,6, 9,5 Гц, 2H), 6,98 – 6,78 (м, 1H), 5,68 – 5,45 (м, 2H), 5,23 (с, 1H), 4,95 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 4,75 – 4,61 (м, 1H), 4,52 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,01 – 3,82 (м, 3H), 3,32 (п, J = 1,7 Гц, 3H), 2,84 (с, 1H), 2,55 (с, 1H). |

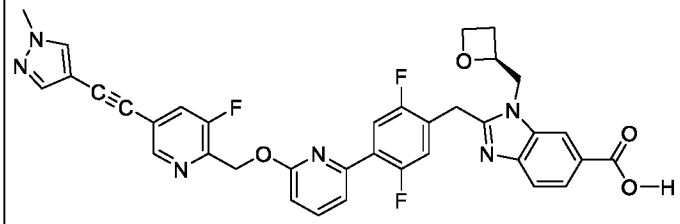
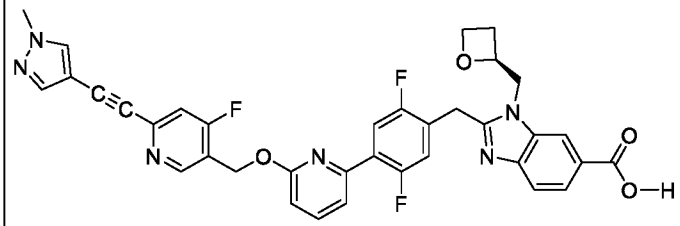
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 133 |  | **6** | 654,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 – 8,50 (м, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,73 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 7,29 – 7,14 (м, 2H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,38 – 5,21 (м, 1H), 4,98 (дд, J = 15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,85 – 4,63 (м, 4H), 4,63 – 4,43 (м, 3H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,58 (дк, J = 11,5, 7,3 Гц, 1H), 1,70 (с, 4H). |
| 134 |  | **6** | 664,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 1H), 7,54 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41 – 7,27 (м, 3H), 6,97 – 6,90 (м, 1H), 6,49 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,26 (тт, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,87-4,81 (м, 2H), 4,82 – 4,75 (м, 1H), 4,75 – 4,65 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,96 – 2,78 (м, 1H), 2,58 (тт, J = 11,5, 7,2 Гц, 1H). |

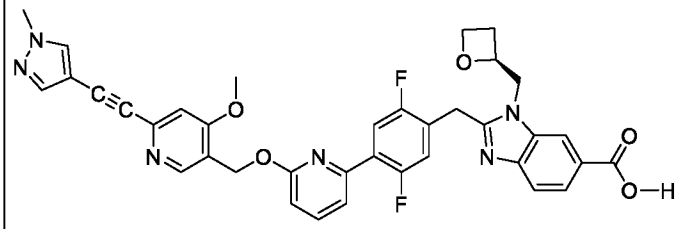
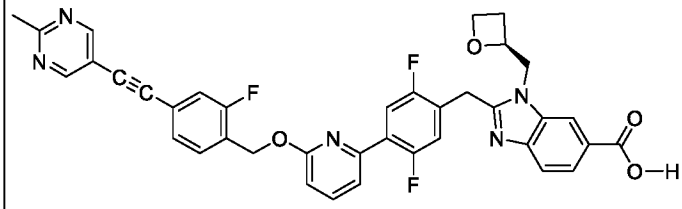
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 135 |  | **6** | 664,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,43 – 7,33 (м, 3H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,31 – 5,21 (м, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,82 (м, 2H), 4,79 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,76 – 4,65 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,97 – 2,79 (м, 1H), 2,76 – 2,47 (м, 1H). |
| 136 |  | **6** | 665,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,73 (м, 3H), 7,59 (дд, J = 8,7, 6,8 Гц, 2H), 7,42 – 7,26 (м, 4H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,26 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,82 (м, 1H), 4,82 – 4,77 (м, 1H), 4,76 – 4,61 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,93 – 2,79 (м, 1H), 2,64 – 2,53 (м, 1H), 2,51 (с, 3H). |

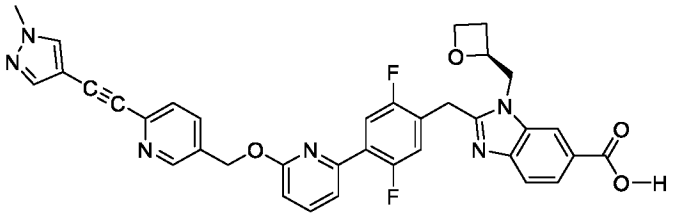
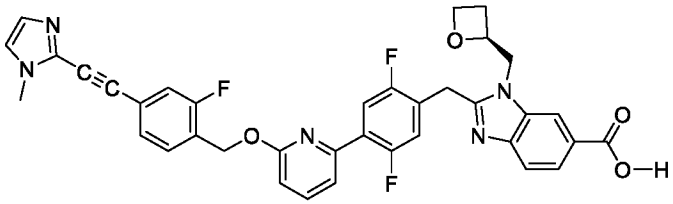
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 137 |  | 6 | 667,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,03 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,19 – 8,08 (м, 2H), 7,92 – 7,78 (м, 2H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,49 (м, 2H), 7,43 – 7,24 (м, 3H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,52 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,24 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,81 – 4,63 (м, 5H), 4,51 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,84 (к, J = 9,2, 8,1 Гц, 1H), 2,67 – 2,44 (м, 1H). |
| 138 |  | 6 | 662,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 1H), 7,87 – 7,81 (м, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,66 (м, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 3H), 7,46 – 7,40 (м, 2H), 7,35 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,26 (к, J = 7,5, 6,8 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,74 (м, 3H), 4,74 – 4,64 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,87 (дт, J = 16,6, 7,9 Гц, 1H), 2,66 – 2,43 (м, 1H). |

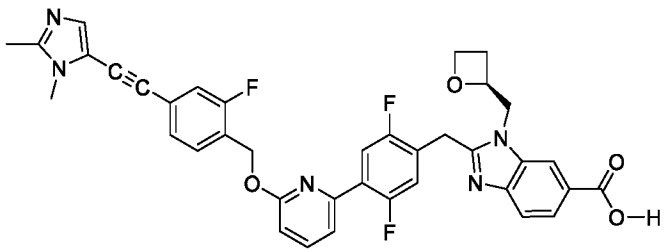
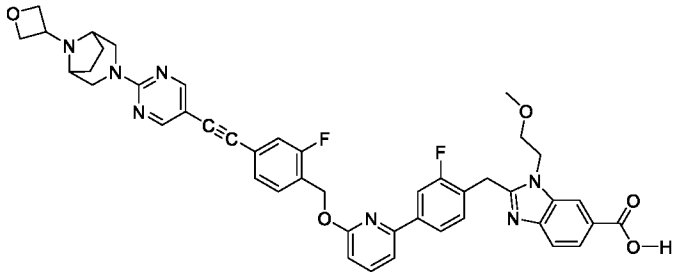
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 139 |  | **6** | 661,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,81 – 8,74 (м, 1H), 8,62 – 8,54 (м, 2H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,09 (дт, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,54 (м, 3H), 7,48 – 7,34 (м, 3H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,34 – 5,20 (м, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 3H), 4,75 – 4,64 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,79 (м, 1H), 2,58 (тт, J = 11,5, 7,3 Гц, 1H). |
| 140 |  | **6** | 661,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 – 8,67 (м, 2H), 8,53 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,92 – 7,79 (м, 4H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,53 – 7,41 (м, 2H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,35 – 5,16 (м, 1H), 4,94 (дд, J = 15,5, 7,4 Гц, 1H), 4,86 – 4,63 (м, 4H), 4,53 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,78 (м, 1H), 2,57 (ддд, J = 11,6, 9,0, 5,5 Гц, 1H). |

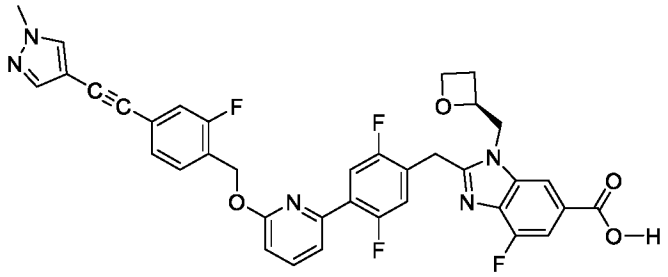
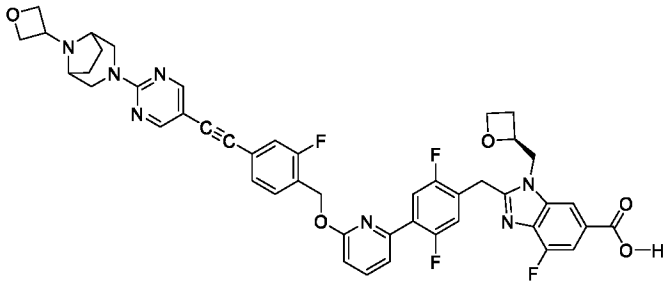
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 141 |  | **6** | 667,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,86 (м, 1H), 7,86 – 7,79 (м, 1H), 7,79 – 7,72 (м, 2H), 7,66 – 7,53 (м, 2H), 7,48 – 7,40 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,26 (к, J = 7,4 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 3H), 4,76 – 4,63 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,97 – 2,79 (м, 1H), 2,69 – 2,48 (м, 1H). |
| 142 |  | **6** | 664,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,93 (с, 1H), 8,49 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,13 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,93 – 7,78 (м, 3H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,51 – 7,41 (м, 2H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,25 (кд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,83 – 4,62 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,99 – 2,78 (м, 1H), 2,65 – 2,44 (м, 1H). |

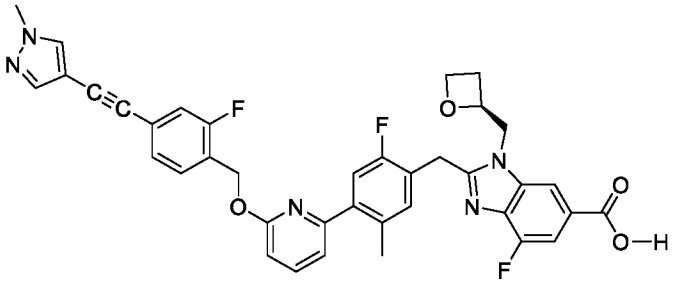
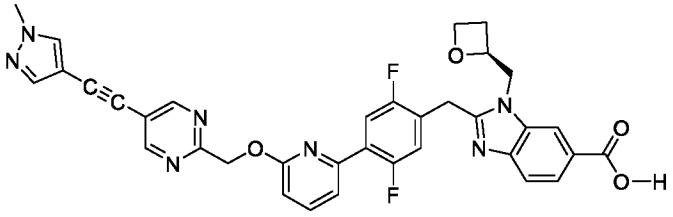
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 143 |  | 6 | 665,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,90 – 7,70 (м, 4H), 7,68 (с, 1H), 7,61 – 7,54 (м, 1H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 5,27 (к, J = 7,0, 6,6 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,64 (м, 4H), 4,54 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 2,98 – 2,80 (м, 1H), 2,69 – 2,50 (м, 1H). |
| 144 |  | 6 | 665,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,70 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 8,60 (т, J = 1,1 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,00 – 7,89 (м, 2H), 7,89 – 7,76 (м, 2H), 7,75 – 7,70 (м, 1H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,48 – 7,34 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,36 – 5,22 (м, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 1H), 4,76 – 4,66 (м, 1H), 4,55 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,98 – 3,89 (м, 5H), 2,96 – 2,81 (м, 1H), 2,59 (дк, J = 11,5, 7,4 Гц, 1H). |

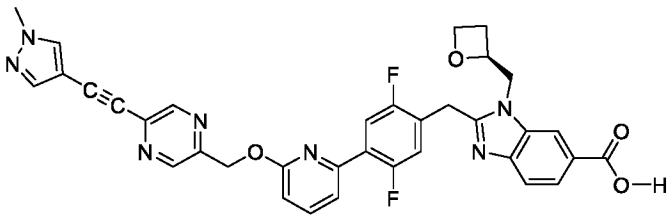
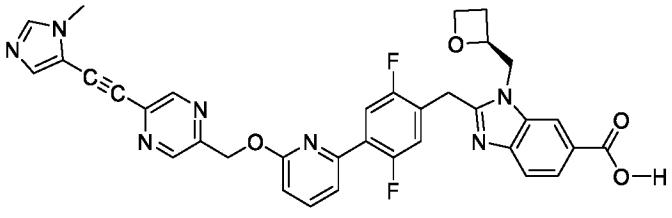
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 145 |  | 6 | 677,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,15 – 8,05 (м, 2H), 7,91 – 7,83 (м, 2H), 7,83 – 7,79 (м, 1H), 7,79 – 7,67 (м, 2H), 7,66 – 7,55 (м, 1H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,25 (кд, J = 7,2, 2,5 Гц, 1H), 4,95 – 4,89 (м, 1H), 4,80 – 4,62 (м, 4H), 4,50 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 2,94 – 2,78 (м, 1H), 2,56 (тт, J = 11,3, 7,2 Гц, 1H). |
| 146 |  | 6 | 676,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,78 (с, 2H), 8,36 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,12 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,79 – 7,68 (м, 2H), 7,60 – 7,50 (м, 2H), 7,43 – 7,30 (м, 2H), 7,19 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,38 (с, 1H), 5,29 – 5,16 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,3 Гц, 1H), 4,65 – 4,55 (м, 2H), 4,50 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,37 (с, 1H), 2,93 – 2,79 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,52 (дк, J = 11,0, 7,3 Гц, 1H). |

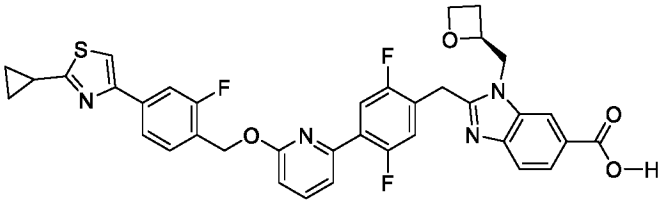
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 147 |  | **6** | 647,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,64 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 – 7,74 (м, 3H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (м, 2H), 7,14 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,19 (тд, J = 7,5, 5,1 Гц, 1H), 4,75 – 4,53 (м, 4H), 4,51 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,48 – 4,41 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,86 – 2,72 (м, 1H), 2,55 – 2,39 (м, 1H). |
| 148 |  | **6** | 664,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,79 (м, 2H), 7,79 – 7,64 (м, 3H), 7,60 (дд, J = 5,9, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,56 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,25 (дд, J = 7,2, 2,3 Гц, 1H), 5,00 – 4,92 (м, 1H), 4,83 – 4,64 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,86 (дд, J = 6,8, 4,7 Гц, 1H), 2,57 (ддт, J = 9,0, 6,9, 2,0 Гц, 1H). |

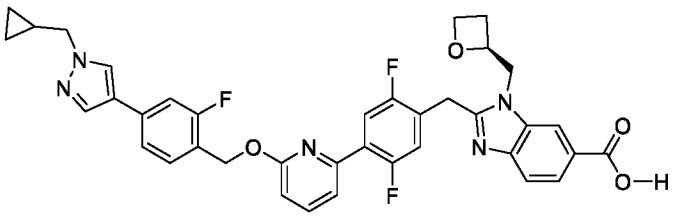
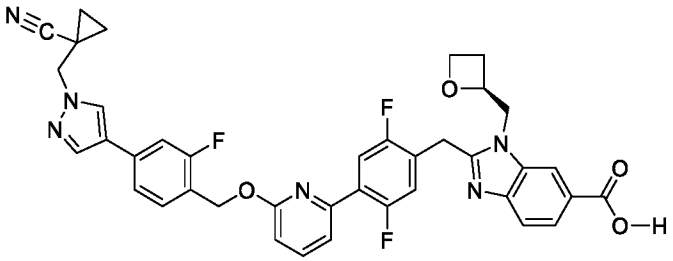
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 149 |  | **6** | 678,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 – 7,74 (м, 2H), 7,71 – 7,58 (м, 3H), 7,53 (ддд, J = 7,8, 4,3, 1,6 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,42 (м, 4H), 4,37 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,80 – 2,66 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (ддт, J = 11,1, 8,7, 6,9 Гц, 1H). |
| 150 |  | 6 | 798,5 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,65 (с, 2H), 8,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,76 (м, 4H), 7,71 – 7,56 (м, 3H), 7,50 – 7,32 (м, 3H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,80 (к, J = 8,5, 8,0 Гц, 4H), 4,60 (к, J = 6,6, 5,1 Гц, 4H), 4,47 (с, 2H), 4,38 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,67 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,49 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,09 (с, 2H), 1,75 (д, J = 9,6 Гц, 2H). |

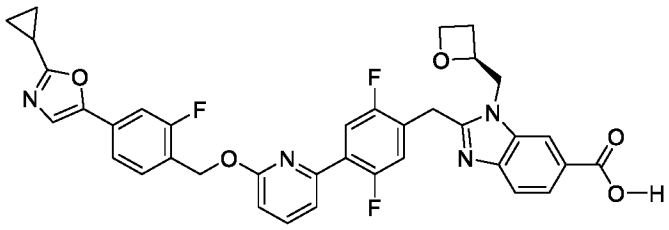
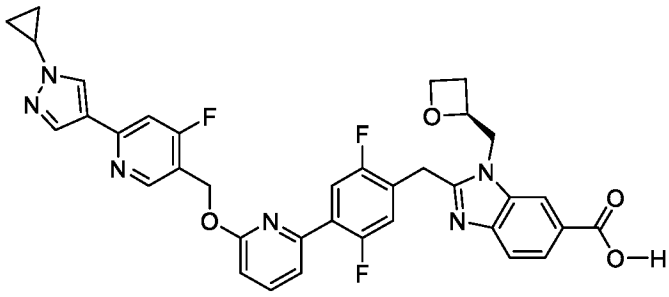
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 151 |  | 6 | 682,0 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,55 – 7,48 (м, 2H), 7,45 – 7,29 (м, 3H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,4, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,78 – 2,64 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 1H). |
| 152 |  | 6 | 846,1 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 (с, 2H), 8,16 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,67 – 7,48 (м, 7H), 7,46 – 7,33 (м, 3H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,59 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,55 – 4,43 (м, 3H), 4,43 – 4,32 (м, 3H), 4,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,63 (п, J = 5,9 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,16 – 3,07 (м, 2H), 2,82 – 2,64 (м, 1H), 2,45 – 2,32 (м, 1H), |

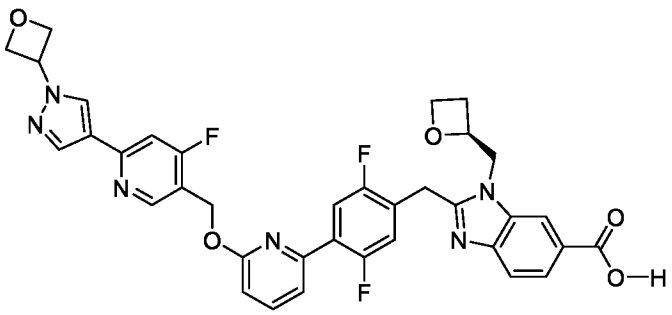
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1,90 – 1,72 (м, 2H), 1,50 – 1,38 (м, 2H). |
| 153 |  | 6 | 678,2 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,13 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,86 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 – 7,45 (м, 2H), 7,42 – 7,19 (м, 5H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,06 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,56 – 4,30 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 2,80 – 2,62 (м, 1H), 2,45 – 2,34 (м, 1H), 2,29 (с, 3H). |
| 154 |  | 6 | 648,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,83 (с, 2H), 8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,64 – 7,50 (м, 2H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,25 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,84 – 4,63 |

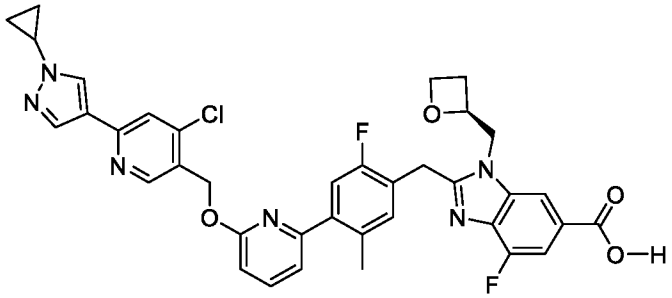
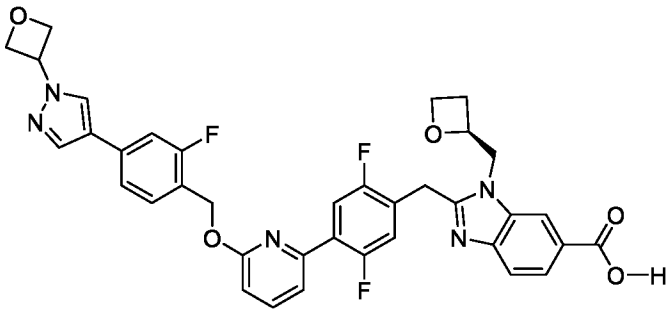
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | (м, 4H), 4,53 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,92 – 2,78 (м, 1H), 2,56 (ддт, J = 9,0, 7,0, 2,0 Гц, 1H). |
| 155 |  | 6 | 648,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,97 – 8,79 (м, 3H), 8,50 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 – 7,66 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,24 (дд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,84 – 4,62 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,94 – 2,74 (м, 1H), 2,55 (ддт, J = 9,2, 7,3, 2,0 Гц, 1H). |
| 156 |  | 6 | 648,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,96 – 8,79 (м, 3H), 8,50 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 – 7,66 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,24 (тт, J = 7,3, 3,7 Гц, |

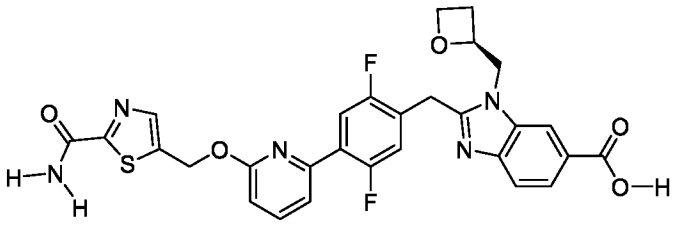
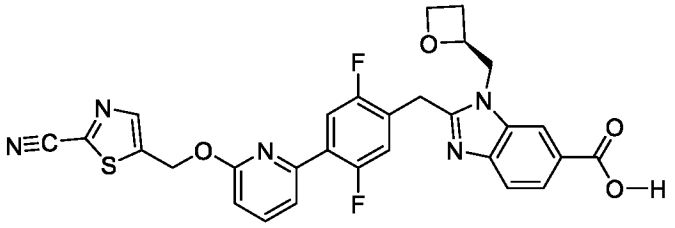
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1H), 4,83 – 4,60 (м, 5H), 4,51 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,85 (ддд, J = 10,5, 5,8, 2,7 Гц, 1H), 2,56 (ддд, J = 11,6, 8,1, 4,6 Гц, 1H). |
| 157 |  | 7 | 683,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,53 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,72 – 7,64 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,56 (ддд, J = 7,9, 5,0, 3,4 Гц, 2H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,31 – 5,17 (м, 1H), 4,95 (дд, J = 15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,73 (м, 3H), 4,73 – 4,64 (м, 1H), 4,54 – 4,44 (м, 1H), 2,94 – 2,78 (м, 1H), 2,68 – 2,48 (м, 1H), 2,48 – 2,31 (м, 1H), 1,19 (дт, J = 8,2, 3,3 Гц, 2H), 1,14 – 1,04 (м, 2H). |

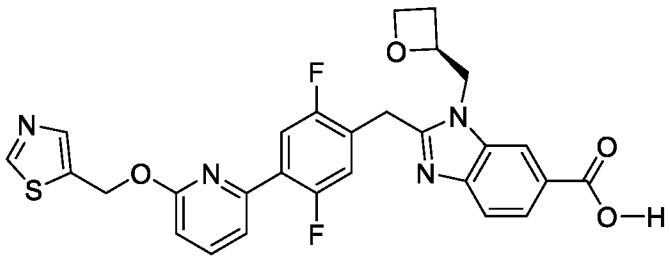
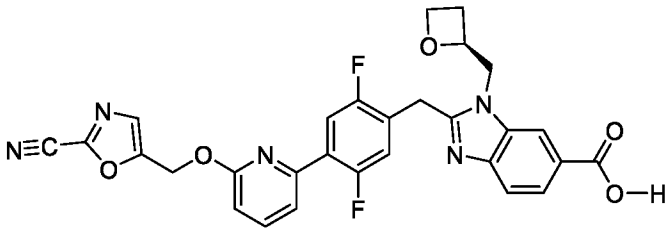
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 158 |  | 7 | 680,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,24 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,04 – 7,88 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,68 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (дт, J = 7,8, 4,1 Гц, 2H), 7,30 (с, 2H), 7,23 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,19 (с, 1H), 4,94 – 4,42 (м, 6H), 4,07 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 2,84 (с, 1H), 2,54 (д, J = 36,6 Гц, 1H), 1,34 (дд, J = 14,9, 8,8 Гц, 1H), 0,77 – 0,64 (м, 2H), 0,45 (т, J = 5,1 Гц, 2H). |
| 159 |  | 7 | 705,5 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,16 (тд, J = 5,1, 4,6, 1,5 Гц, 2H), 8,01 – 7,85 (м, 2H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,61 – 7,47 (м, 2H), 7,47 – 7,36 (м, 2H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,33 – 5,18 (м, 1H), 4,97 – 4,90 (м, 1H), 4,82 – 4,63 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 2,93 – 2,75 (м, 1H), 2,67 – 2,46 (м, 1H), 1,38 (дд, J = 7,4, 5,3 Гц, 2H), 1,32 (дд, J = 7,4, 5,3 Гц, 2H). |

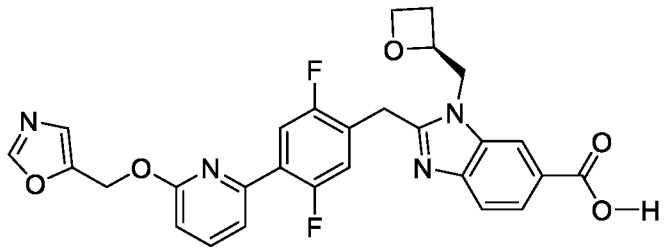
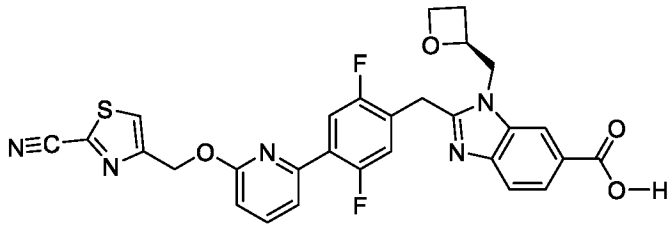
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 160 |  | 7 | 667,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,54 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 – 7,53 (м, 2H), 7,53 – 7,38 (м, 3H), 7,35 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,33 – 5,18 (м, 1H), 4,96 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,83 – 4,73 (м, 3H), 4,73 – 4,64 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,95 – 2,80 (м, 1H), 2,57 (дк, J = 11,6, 7,4 Гц, 1H), 2,18 (тт, J = 8,2, 5,2 Гц, 1H), 1,22 – 1,05 (м, 4H). |
| 161 |  | 7 | 667,3 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,68 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,78 (тт, J = 7,5, 3,9 |

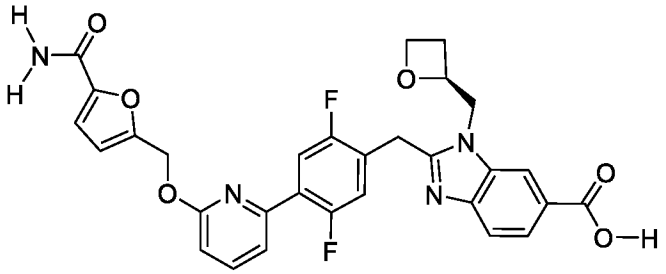
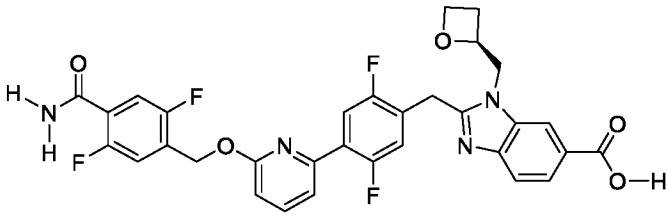
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Гц, 1H), 2,82 – 2,63 (м, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,3, 9,1, 7,0 Гц, 1H), 1,15 – 1,04 (м, 2H), 1,03 – 0,94 (м, 2H). |
| 162 |  | 7 | 683,5 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,71 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 5,01 – 4,87 (м, 4H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,45 – 2,34 (м, 1H). |

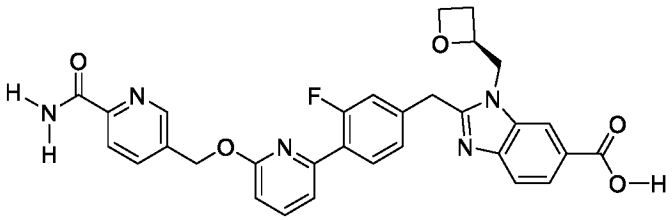
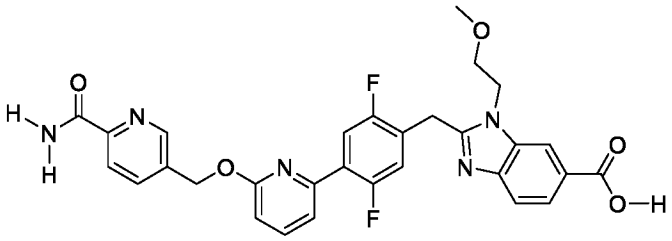
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 163 |  | 7 | 697,2 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,63 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,58 – 7,41 (м, 1H), 7,37 – 7,20 (м, 3H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,06 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,56 – 4,29 (м, 4H), 3,78 (тт, J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,47 – 2,34 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,12 – 0,93 (м, 4H). |
| 164 |  | 8 | (M+H+) 682,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,49 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,15 – 8,08 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,80 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 – 7,46 (м, 2H), 7,46 – 7,34 (м, 2H), 7,31 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 – 5,57 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,24 (кд, J = 7,3, 2,4 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,83 – 4,63 (м, 5H), 4,51 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,75 (м, 1H), 2,63 – 2,44 (м, 1H). |

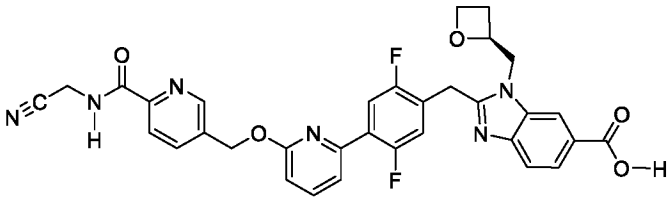
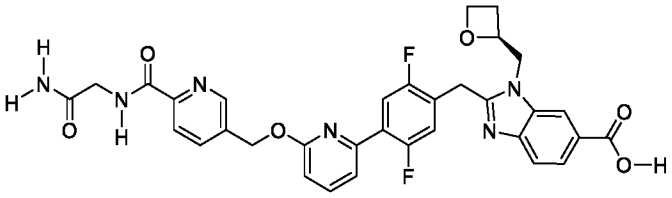
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 165 |  | 9 | (M+H+) 592,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,02 – 7,94 (м, 4H), 7,85 – 7,73 (м, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,79 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 5,29 – 5,16 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,41 (м, 6H), 2,88 – 2,67 (м, 1H), 2,59 – 2,41 (м, 1H). |
| 166 |  | 9 | (M+H+) 574,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,84 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 5,21 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,48 (м, 5H), 4,45 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,81 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,0 Гц, 1H), 2,62 – 2,42 (м, 1H). |

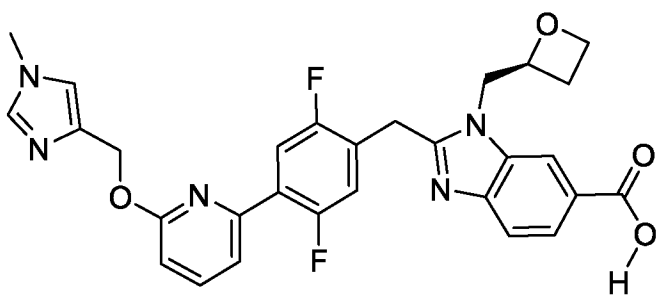
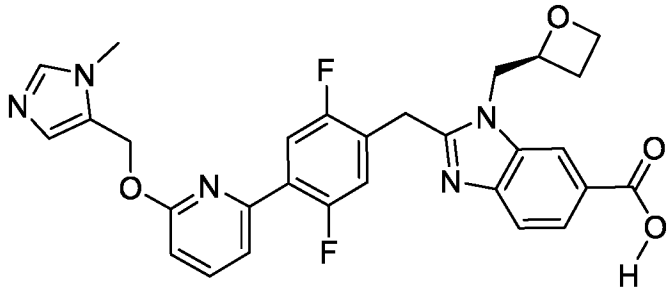
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 167 |  | 9 | (M+H+) 549,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,97 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,95 (м, 4H), 7,85 – 7,75 (м, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,78 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,48 (м, 5H), 4,45 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 2,80 (дтд, J = 11,5, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,2, 7,2 Гц, 1H). |
| 168 |  | 9 | (M+H+) 558,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,30 – 7,15 (м, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (д, J = 0,7 Гц, 2H), 5,21 (тт, J = 7,2, 3,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,37 (м, 7H), 2,81 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,1 Гц, 1H). |

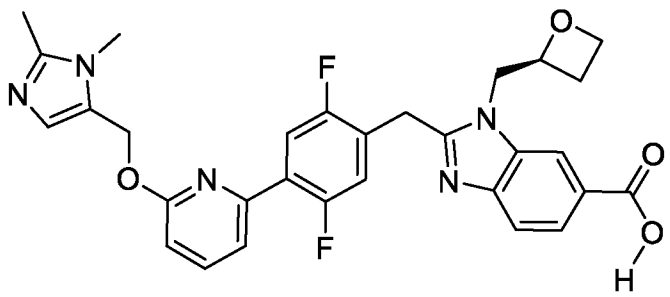
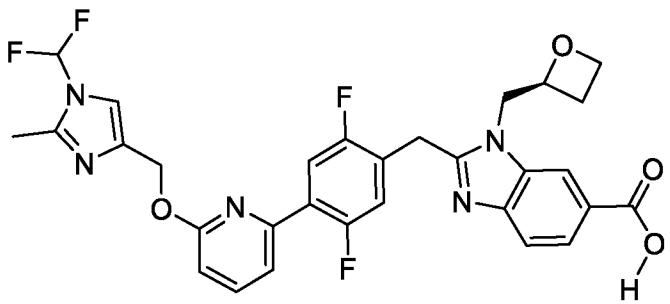
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 169 |  | 9 | (M+H+) 533,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,06 – 7,90 (м, 2H), 7,79 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,40 (м, 6H), 2,80 (дтд, J = 11,4, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,4, 9,2, 7,2 Гц, 1H). |
| 170 |  | 9 | (M+H+) 574,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,3, 3,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,39 (м, 6H), 2,80 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H). |

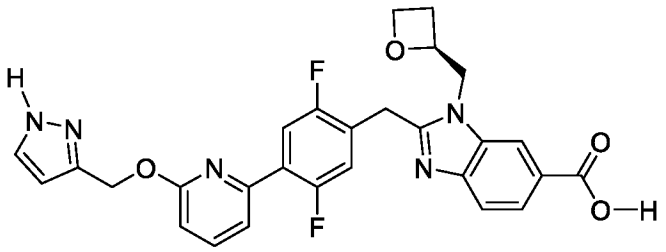
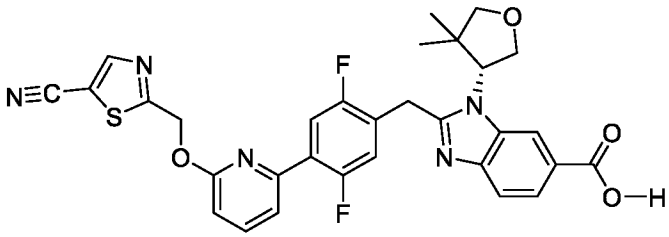
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 171 |  | 9 | 575,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,84 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,69 – 4,24 (м, 5H), 2,87 – 2,62 (м, 1H), 2,45 – 2,29 (м, 1H). |
| 172 |  | **9** | 621,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,80 (м, 2H), 7,77 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,53 (м, 2H), 7,38 (ддд, J = 16,7, 11,0, 5,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,35 – 5,18 (м, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,84 – 4,75 (м, 3H), 4,74 – 4,63 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,94 – 2,80 (м, 1H), 2,57 (дк, J = 11,5, 7,4 Гц, 1H). |

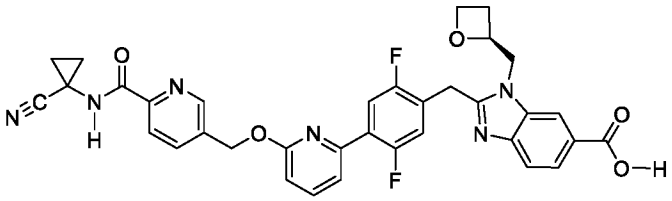
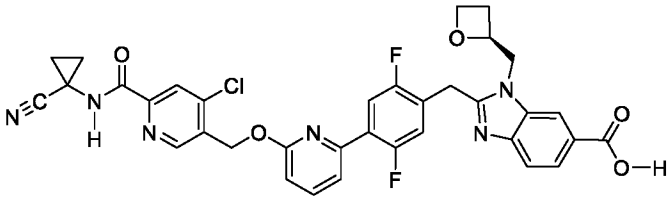
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 173 |  | 9 | 568,17 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,03 (с, 1H), 8,75 (дд, J = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 8,32 – 8,17 (м, 1H), 8,17 – 8,01 (м, 3H), 7,96 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,76 (м, 2H), 7,64 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,46 (дд, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,41 – 7,23 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,06 – 4,96 (м, 1H), 4,84 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,53 – 4,42 (м, 2H), 4,38 – 4,29 (м, 1H), 4,00 (ддд, J = 12,1, 7,5, 5,1 Гц, 1H), 2,82 – 2,64 (м, 1H), 2,44 – 2,29 (м, 1H). |
| 174 |  | 9 | 574,25 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,76 (дд, J = 2,0, 0,9 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,17 – 7,99 (м, 2H), 7,93 – 7,72 (м, 3H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,86 – 4,70 (м, 4H), 3,84 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,33 (с,, 3H), 2,67 (с, 3H). |

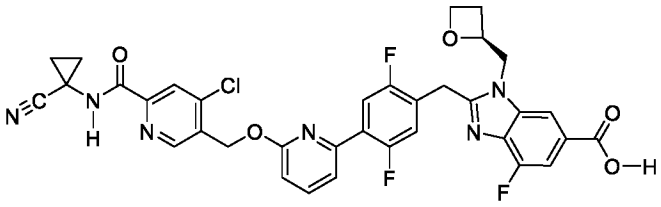
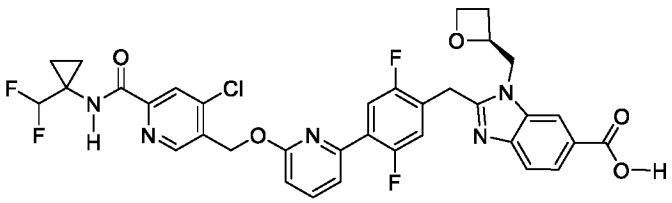
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 175 |  | 10 | (M+H+) 625,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,16 – 8,02 (м, 2H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,85 – 7,70 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,78 – 4,40 (м, 7H), 4,37 (с, 2H), 2,79 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,2, 7,2 Гц, 1H). |
| 176 |  | 10 | (M+H+) 643,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,11 (кд, J = 8,0, 1,5 Гц, 2H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,85 – 7,71 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,29 – 5,14 (м, 1H), 4,77 – 4,48 (м, 6H), 4,45 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,86 – 2,67 (м, 1H), 2,58 – 2,40 (м, 1H). |

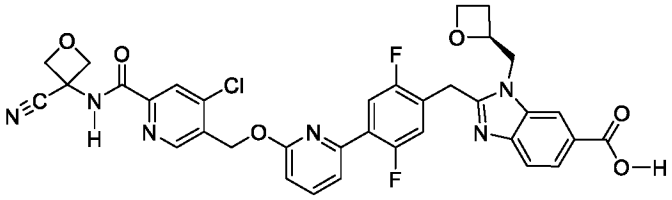
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 177 |  | 10 | 546,2 | 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,16 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 – 7,56 (м, 2H), 7,50 – 7,38 (м, 1H), 7,12 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 8,2, 0,7 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,13 (кд, J = 6,8, 2,8 Гц, 1H), 4,66 – 4,27 (м, 6H), 3,71 (с, 3H), 2,69 (дтд, J = 11,5, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,37 (ддт, J = 11,5, 9,0, 7,2 Гц, 1H). |
| 178 |  | 10 | 560,2 | 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,18 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,5, 6,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,66 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,53 – 7,44 (м, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 7,17 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,18 (кд, J = 6,9, 2,7 Гц, 1H), 4,72 – 4,57 (м, 2H), 4,57 – 4,35 (м, 4H), 2,89 – 2,66 (м, 1H), 2,43 (ддт, J = 11,3, 8,9, 7,2 Гц, 1H). |

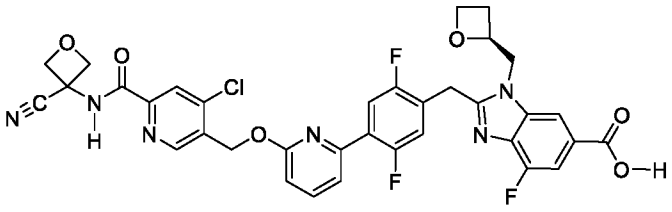
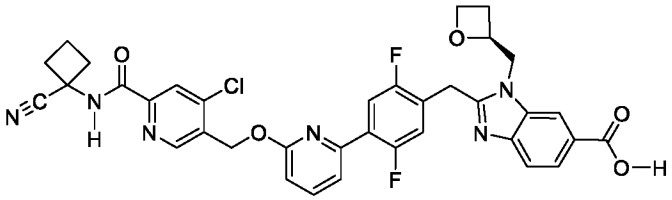
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 179 |  | 10 | 560,2 | 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,18 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 10,5, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 6,73 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,17 (кд, J = 6,8, 2,8 Гц, 1H), 4,68 – 4,56 (м, 2H), 4,56 – 4,34 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 2,81 – 2,64 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,47 – 2,35 (м, 1H). |
| 180 |  | 10 | 596,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 – 7,89 (м, 1H), 7,85 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,82 – 7,72 (м, 2H), 7,61 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,49 – 2,28 (м, 1H). |

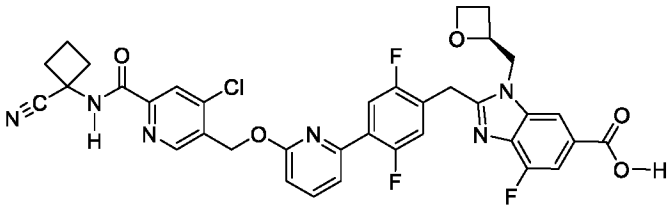
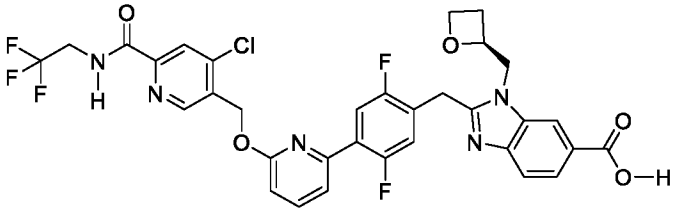
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 181 |  | 10 | 532,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,62 (м, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 6,9, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (тдд, J = 9,8, 8,0, 4,1 Гц, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,1, 8,8, 6,9 Гц, 1H). |
| 182 |  | 10 | 602,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,69 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,96 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,92 – 7,76 (м, 2H), 7,66 – 7,58 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 11,3, 6,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,48 (м, 2H), 4,49 – 4,31 (м, 2H), 3,82 – 3,72 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |

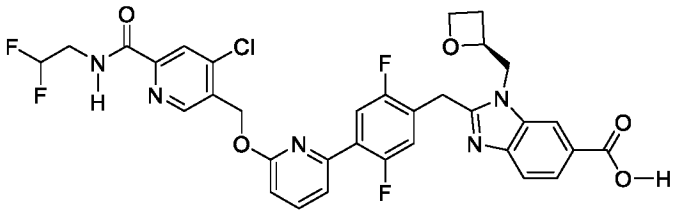
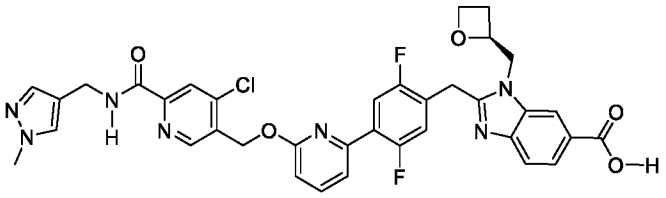
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 183 |  | 10 | (M+H+) 651,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,18 – 8,02 (м, 2H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,87 – 7,71 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,19 (тт, J = 7,1, 3,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,36 (м, 7H), 2,80 (дтд, J = 10,8, 7,9, 5,8 Гц, 1H), 2,59 – 2,41 (м, 1H), 1,70 – 1,52 (м, 2H), 1,44 – 1,31 (м, 2H). |
| 184 |  | 10 | (M+) 685,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,18 (тт, J = 7,2, 3,7 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,38 (м, 5H), 2,91 – 2,65 (м, 1H), 2,56 – 2,36 (м, 1H), 1,67 – 1,54 (м, 2H), 1,46 – 1,35 (м, 2H). |

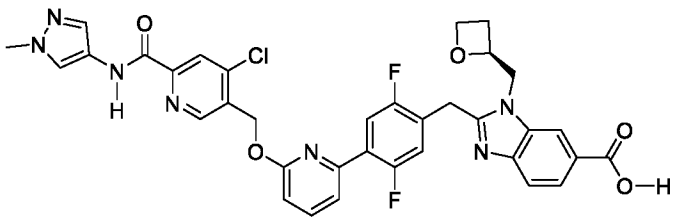
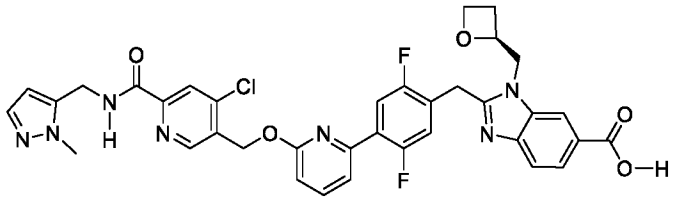
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 185 |  | 10 | (M+) 703,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,76 (с, 1H), 8,29 – 8,03 (м, 2H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 11,2, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,15 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,67 – 4,46 (м, 4H), 4,43 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,78 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,47 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 1,66 – 1,51 (м, 2H), 1,44 – 1,34 (м, 2H). |
| 186 |  | 10 | (M+) 710,0 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,99 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,33 (м, 5H), 2,79 (дтд, J = 11,4, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 1,23 – 1,15 (м, |

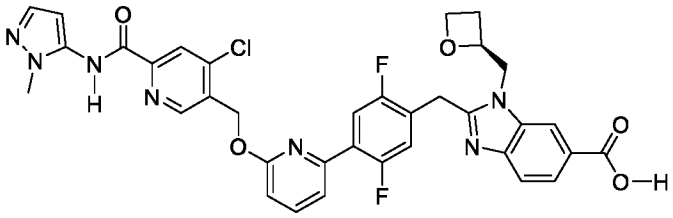
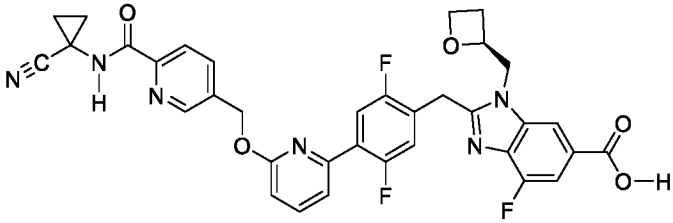
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 2H), 1,05 (п, J = 2,5 Гц, 2H). |
| 187 |  | 10 | (M+) 701,0 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,82 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,90 (дд, J = 8,8, 1,9 Гц, 2H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,35 (м, 6H), 2,97 – 2,68 (м, 1H), 2,49 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 1H). |

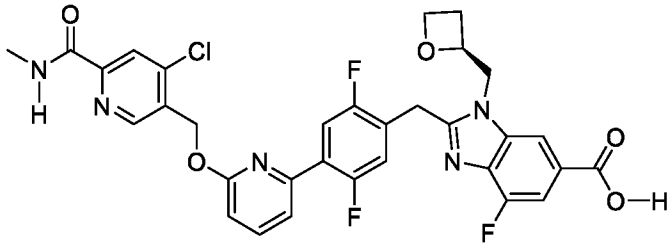
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 188 |  | 10 | (M+) 719,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,82 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 11,1, 1,2 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,16 (тт, J = 7,6, 3,8 Гц, 1H), 5,03 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,93 – 4,89 (м, 2H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,68 – 4,34 (м, 6H), 2,91 – 2,66 (м, 1H), 2,57 – 2,37 (м, 1H). |
| 189 |  | 10 | (M+) 699,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,0, 2,5 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,32 (м, 6H), 2,92 – 2,70 (м, 3H), 2,70 – 2,41 (м, 3H), 2,21 (дт, J = 11,6, 8,6 Гц, 1H), 2,16 – 2,04 (м, 1H). |

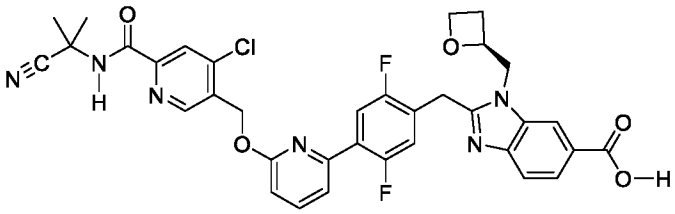
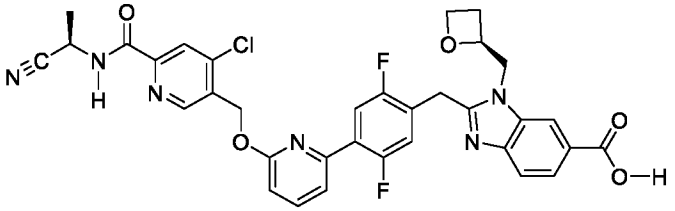
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 190 |  | 10 | (M+) 717,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,78 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,15 (кд, J = 7,2, 2,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,67 – 4,35 (м, 6H), 2,79 (ддт, J = 11,2, 8,6, 4,7 Гц, 3H), 2,65 – 2,52 (м, 2H), 2,52 – 2,38 (м, 1H), 2,32 – 2,15 (м, 1H), 2,10 (тдд, J = 9,4, 6,9, 4,7 Гц, 1H). |
| 191 |  | 10 | (M+H+) 702,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,75 (с, 1H), 9,43 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,74 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,07 (кд, J = 9,6, 6,5 Гц, 2H). |

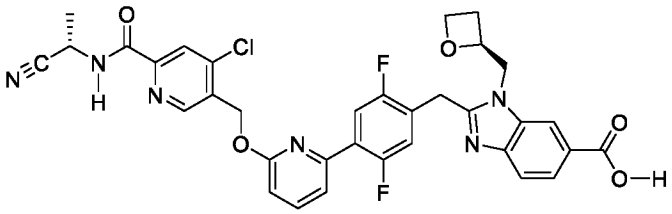
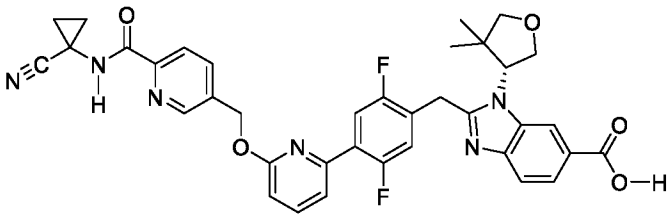
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 192 |  | 10 | (M+H+) 684,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,78 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02 – 7,94 (м, 1H), 7,88 – 7,71 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,20 – 5,80 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,18 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,66 – 4,55 (м, 2H), 4,55 – 4,37 (м, 2H), 3,84 – 3,67 (м, 2H), 3,03 – 2,71 (м, 1H), 2,48 (с, 1H). |
| 193 |  | 10 | (M+H+) 714,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,74 (с, 1H), 8,35 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,88 – 7,73 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,18 (тд, J = 7,7, 7,3, 5,2 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,7, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дт, J = 15,4, 3,6 Гц, 3H), 4,53 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,43 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,89 – 2,38 (м, 2H). |

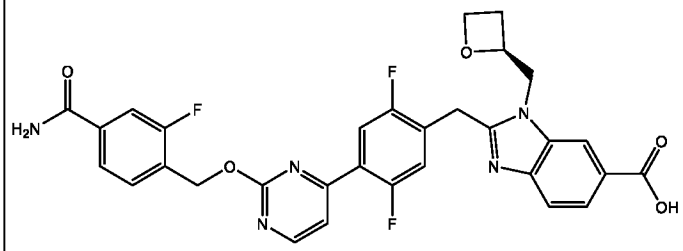
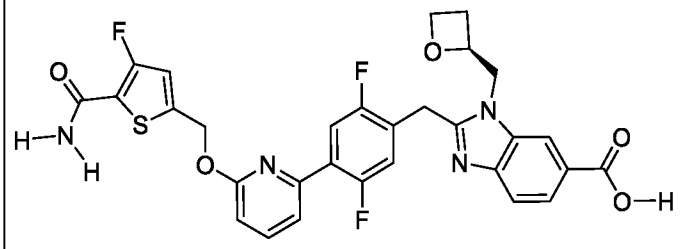
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 194 |  | 10 | (M+H+) 700,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,00 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 – 7,76 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,10 – 5,01 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,66 – 4,57 (м, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,8, 5,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,69 – 2,65 (м, 1H), 2,41 – 2,29 (м, 1H). |
| 195 |  | 10 | (M+H+) 714,2 | H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,74 (с, 1H), 9,39 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 2H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,55 – 4,47 (м, 4H), 4,47 – 4,40 (м, 1H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,75 – |

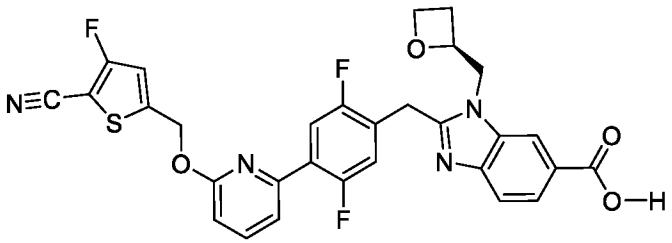
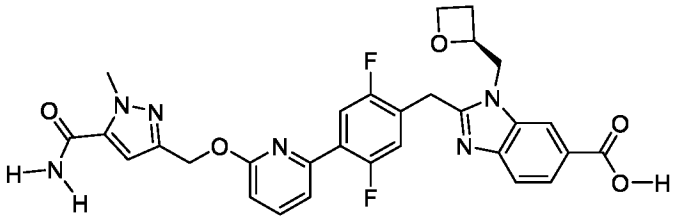
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 2,66 (м, 1H), 2,43 – 2,28 (м, 1H). |
| 196 |  | 10 | (M+H+) 700,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,74 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 – 7,74 (м, 2H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,44 – 7,33 (м, 2H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,39 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,79 – 2,62 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 1H). |
| 197 |  | 10 | 669,7 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,73 (с, 1H), 8,79 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,22 – 8,03 (м, 3H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,57 – 7,47 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,08 (кд, J = |

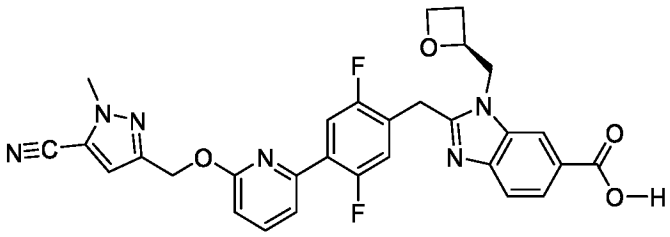
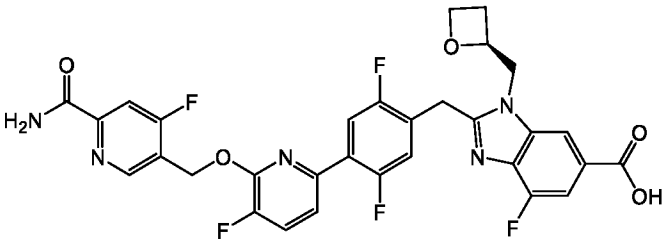
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтд, J = 11,4, 8,3, 6,4 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,3, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 1,62 – 1,48 (м, 2H), 1,45 – 1,27 (м, 2H). |
| 198 |  | 10 | 652,8 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,60 – 7,45 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,78 – 2,63 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 1H). |

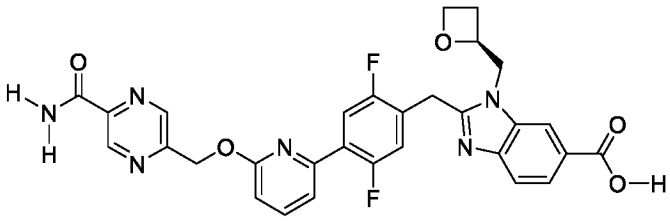
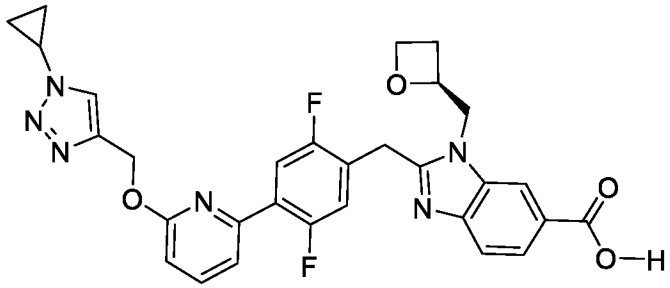
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 199 |  | 10 | 687,4 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 – 7,72 (м, 2H), 7,66 – 7,52 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дтд, J = 11,3, 8,2, 6,3 Гц, 1H), 2,44 – 2,25 (м, 1H), 1,72 (с, 6H). |
| 200 |  | 10 | 673,4 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,89 – 7,74 (м, 2H), 7,72 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,17 – 4,94 (м, 2H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,86 – 2,65 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 9,0, 6,9 Гц, 1H), 1,55 (д, J = 7,2 Гц, 3H). |

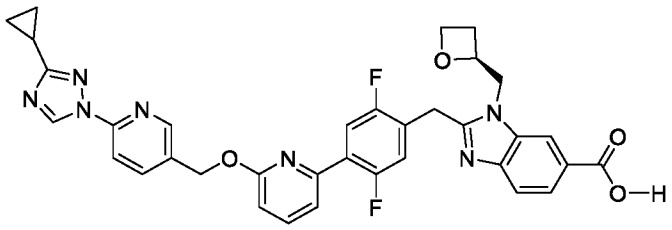
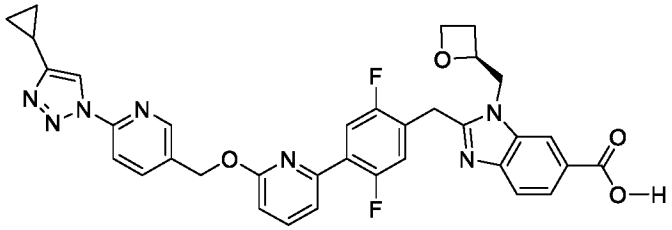
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 201 |  | 10 | 673,4 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 2H), 7,56 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,20 – 4,95 (м, 2H), 4,74 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,84 – 2,65 (м, 1H), 2,47 – 2,27 (м, 1H), 1,55 (д, J = 7,2 Гц, 3H). |
| 202 |  | 10 | 679,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,73 (с, 1H), 8,79 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,17 – 8,03 (м, 2H), 7,95 – 7,79 (м, 3H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 11,2, 6,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,04 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,60 – 4,50 (м, 2H), 4,49 – 4,36 (м, 2H), 3,83 – 3,70 (м, 2H), 1,58 – 1,50 (м, 2H), 1,33 (д, J = 4,1 Гц, 5H), 0,61 (с, 3H). |

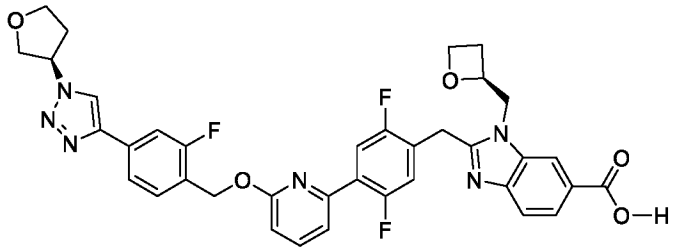
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 203 |  | 10 | 604,21 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,72 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,53 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (дд, J = 10,4, 6,1 Гц, 1H), 7,82 – 7,62 (м, 5H), 7,43 (дд, J = 11,3, 5,9 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,27 (тт, J = 7,5, 3,8 Гц, 1H), 5,01 – 4,92 (м, 1H), 4,85 – 4,64 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,2 Гц, 1H), 2,57 (ддт, J = 11,6, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 1,96 (с, 1H). |
| 204 |  | **11** | 609 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,87 (м, 2H), 7,83 – 7,76 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,78 – 2,69 (м, 1H), 2,41 (д, J = 9,4 Гц, 1H). |

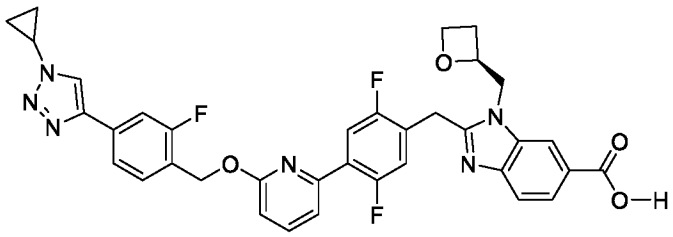
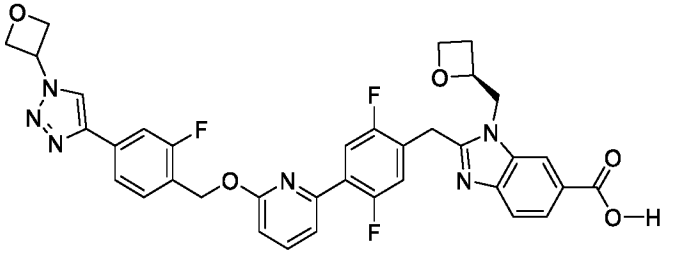
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 205 |  | **11** | 591,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,25 – 7,16 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,2, 2,7 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,56 (м, 3H), 4,51 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 4,44 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,88 – 2,71 (м, 1H), 2,56 – 2,43 (м, 1H). |
| 206 |  | 11 | 589,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 2H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,72 (дтд, J = 11,1, 8,2, 6,4 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 8,9, 7,0 Гц, 1H). |

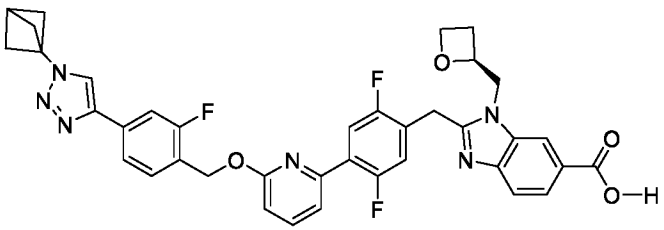
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 207 |  | 11 | 571,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,83 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,79 – 2,62 (м, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,3, 9,1, 7,0 Гц, 1H). |
| 208 |  | 11 | 640,2 | 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,84 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95 – 7,84 (м, 1H), 7,81 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,73 – 7,46 (м, 3H), 7,20 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,76 (с, J = 2,5 Гц, 2H), 5,17 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,9, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,57 (м, 2H), 4,52 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 4,45 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 2,49 (т, J = 9,2 Гц, 1H). |

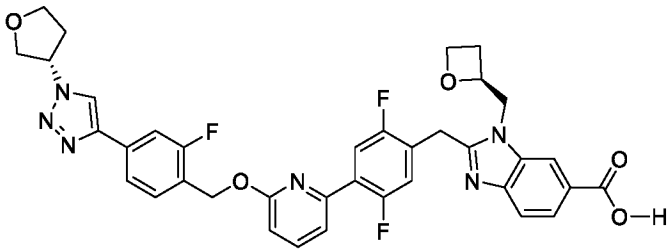
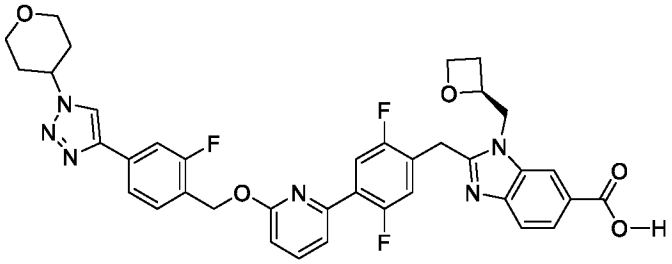
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 209 |  | 11 | 587,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,83 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,80 (м, 2H), 7,71 – 7,60 (м, 2H), 7,54 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,16 – 4,98 (м, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,70 – 4,60 (м, 1H), 4,58 – 4,42 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,62 (м, 1H), 2,44 – 2,33 (м, 1H). |
| 210 |  | 12 | 573,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,25 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 7,94 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 – 7,47 (м, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,08 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,99 (тт, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 3,30 (с, 2H), 2,80 – 2,69 (м, 0H), 2,46 – 2,35 (м, 0H), 1,21 – 1,13 (м, 2H), 1,14 – 1,04 (м, 2H). |

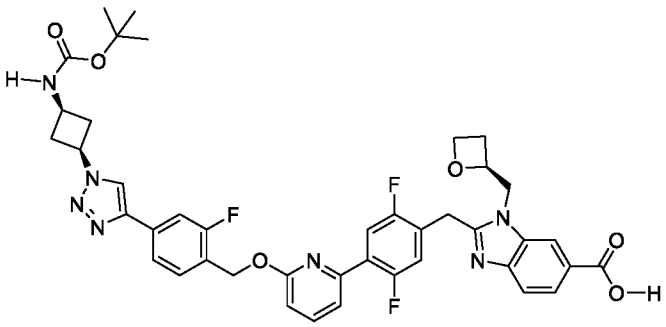
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 211 |  | 13 | 650,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (с, 1H), 8,63 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,15 (тд, J = 8,7, 1,8 Гц, 2H), 7,98 – 7,78 (м, 3H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,25 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 5,00 – 4,91 (м, 1H), 4,84 – 4,64 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,95 – 2,75 (м, 1H), 2,65 – 2,43 (м, 1H), 2,14 (ддд, J = 13,3, 8,3, 5,1 Гц, 1H), 1,15 – 0,97 (м, 4H). |
| 212 |  | 13 | 650,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,66 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,24 – 8,04 (м, 3H), 7,90 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,36 – 5,16 (м, 1H), 5,05 – 4,91 (м, 1H), 4,82 – 4,74 (м, 3H), 4,68 (ддд, J = 13,2, 9,3, 5,3 Гц, 1H), 4,52 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,85 (дк, J = 11,5, 8,0 Гц, 1H), 2,56 (тт, J = 11,0, 7,2 Гц, 1H), 2,06 (ддд, J = 13,4, 8,7, 5,0 Гц, 1H), 1,09 – |

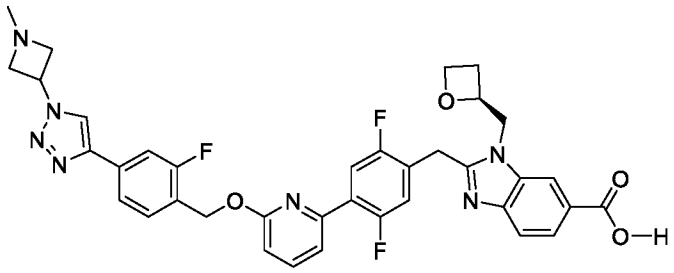
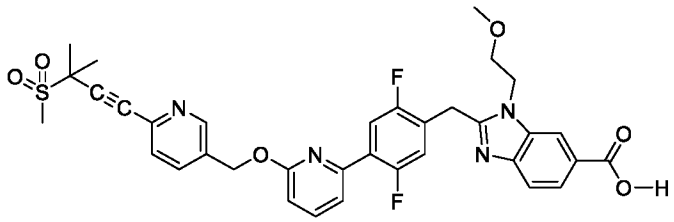
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 0,96 (м, 2H), 0,94 – 0,78 (м, 2H). |
| 213 |  | **14** | 697,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,87 – 7,74 (м, 2H), 7,74 – 7,54 (м, 5H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,40 (ддт, J = 8,2, 5,6, 2,9 Гц, 1H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,74 – 4,62 (м, 1H), 4,55 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 4,20 (к, J = 7,8 Гц, 1H), 4,16 – 4,07 (м, 2H), 3,97 (тд, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 2,94 – 2,82 (м, 1H), 2,76 – 2,49 (м, 2H), 2,43 (дддд, J = 13,6, 8,1, 5,6, 2,9 Гц, 1H). |

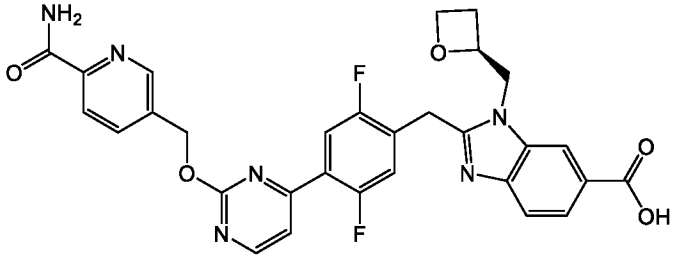
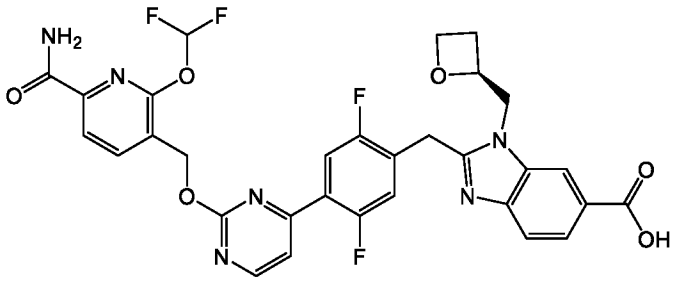
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 214 |  | **14** | 667,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 – 7,61 (м, 2H), 7,61 – 7,54 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,99 – 6,82 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,73 (м, 3H), 4,73 – 4,66 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,98 (тт, J = 7,4, 3,7 Гц, 1H), 2,97 – 2,78 (м, 1H), 2,72 – 2,47 (м, 1H), 1,36 – 1,27 (м, 2H), 1,27 – 1,19 (м, 2H);1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,89 – 7,76 (м, 2H), 7,46 – 7,32 (м, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,21 (дд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 10,3, 1,4 Гц, 1H), 5,20 – 4,98 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 0,27 (с, 10H). |
| 215 |  | **14** | 683,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,63 (с, 1H), 8,56 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,72 – 7,60 (м, 3H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), |

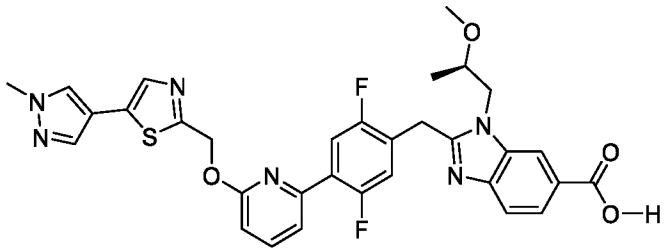
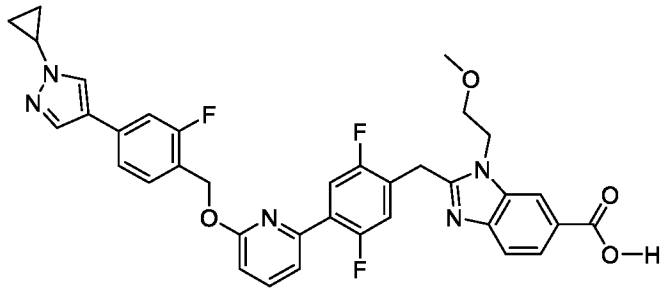
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 5,89 (тт, J = 7,5, 5,9 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,33 – 5,21 (м, 1H), 5,22 – 5,12 (м, 2H), 5,12 – 5,03 (м, 2H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,84 – 4,73 (м, 3H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дк, J = 11,5, 8,0 Гц, 1H), 2,67 – 2,45 (м, 1H). |
| 216 |  | **14** | 693,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,59 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 2H), 7,74 – 7,50 (м, 5H), 7,38 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,87 – 4,75 (м, 2H), 4,75 – 4,64 (м, 1H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,88 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,76 (с, 1H), 2,58 (ддт, J = 11,7, 10,0, 7,2 Гц, 1H). |

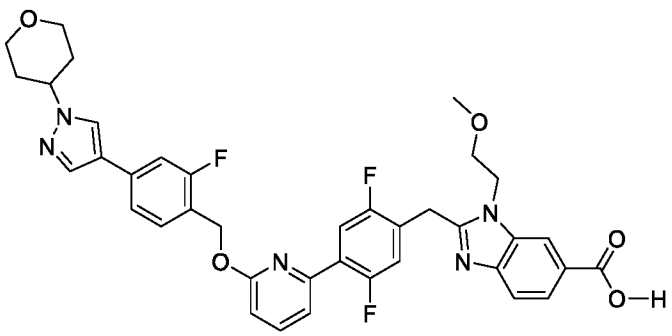
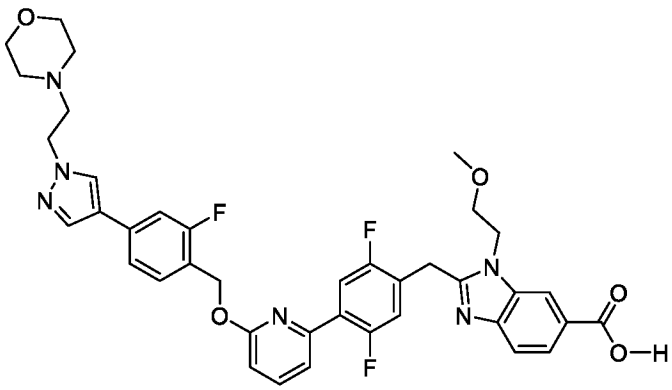
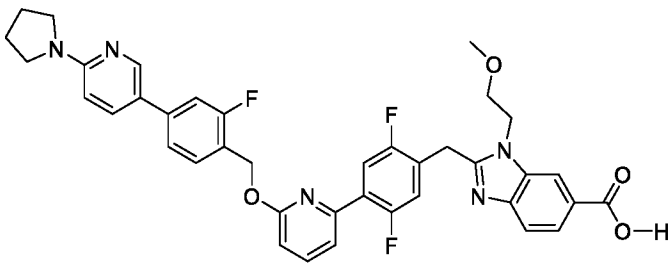
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 217 |  | **14** | 697,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,73 (м, 2H), 7,72 – 7,52 (м, 5H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,40 (ддт, J = 8,1, 5,5, 2,9 Гц, 1H), 5,33 – 5,19 (м, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 3H), 4,75 – 4,62 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,20 (к, J = 7,6 Гц, 1H), 4,17 – 4,04 (м, 2H), 3,97 (тд, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 2,87 (дк, J = 11,5, 7,9 Гц, 1H), 2,70 – 2,52 (м, 2H), 2,43 (дтд, J = 14,6, 9,5, 8,9, 4,7 Гц, 1H). |
| 218 |  | **14** | 711,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,89 – 7,73 (м, 2H), 7,72 – 7,61 (м, 3H), 7,61 – 7,55 (м, 1H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,32 – 5,18 (м, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,77 (м, 3H), 4,77 – 4,64 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (дт, J = 11,5, 3,3 Гц, 2H), 3,65 (ддд, J = 11,9, 8,4, |

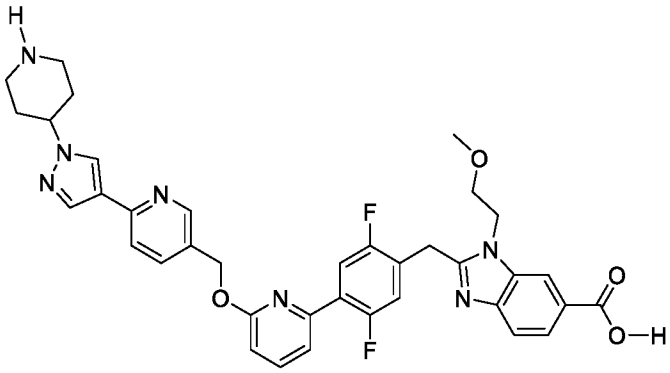
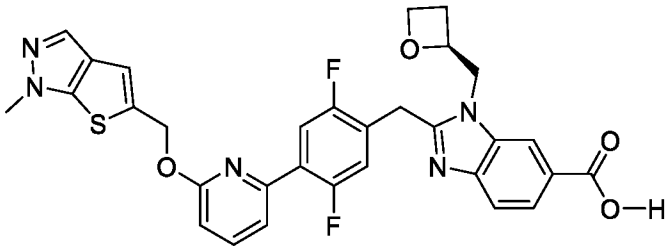
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 6,3 Гц, 2H), 2,97 – 2,78 (м, 1H), 2,74 – 2,49 (м, 1H), 2,25 – 2,11 (м, 4H). |
| 219 |  | **14** | 796,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,53 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,18 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 19,3, 8,3 Гц, 2H), 7,68 – 7,60 (м, 2H), 7,58 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 11,3, 5,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,25 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,99 – 4,89 (м, 3H), 4,84 – 4,64 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,02 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,07 – 2,94 (м, 2H), 2,86 (дт, J = 17,0, 7,8 Гц, 1H), 2,71 – 2,44 (м, 2H), 1,47 (с, 9H). |

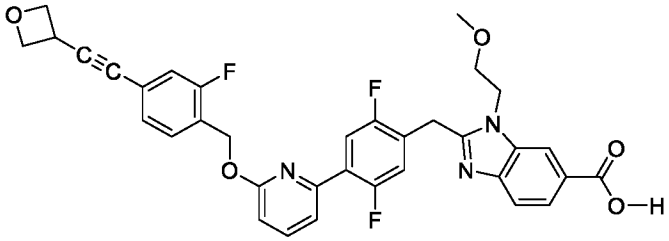
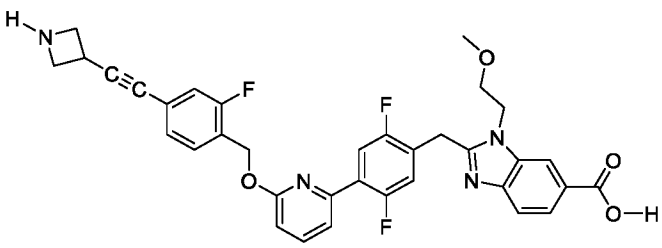
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 220 |  | **14** | 696,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,49 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 8,14 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,72 – 7,62 (м, 3H), 7,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,68 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,25 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 5,04 – 4,89 (м, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,83 – 4,60 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,3, 5,9 Гц, 1H), 3,59 – 3,40 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,21 – 3,09 (м, 3H), 2,84 (дд, J = 16,3, 9,1 Гц, 1H), 2,63 – 2,46 (м, 1H), 2,05 (с, 1H). |
| 221 |  | 15 | 675,5 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,64 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,73 – 7,62 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 14,3, 7,7 Гц, 2H), 7,09 – 7,01 (м, 1H), 6,80 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,40 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,68 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 1,74 (с, 6H). |

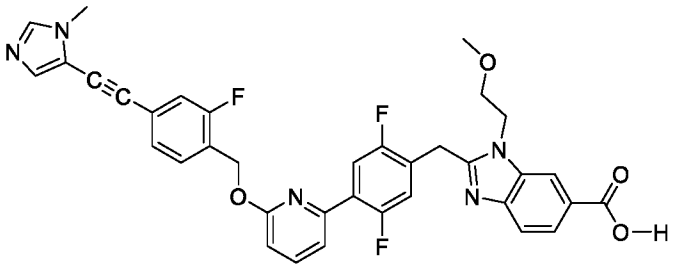
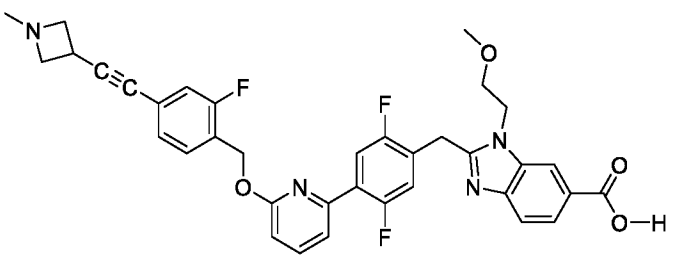
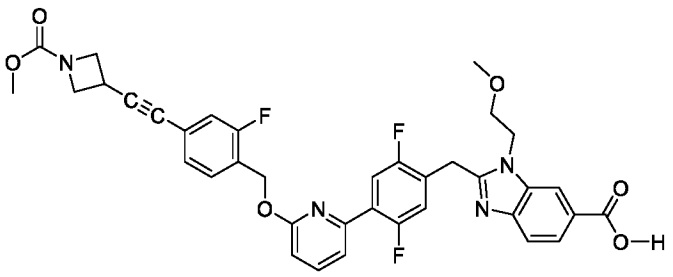
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 222 |  | 16 | 587,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,86 – 8,75 (м, 2H), 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,17 – 8,03 (м, 3H), 7,93 (дд, J = 10,2, 6,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,69 – 7,57 (м, 3H), 7,49 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,18 – 5,01 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,70 – 4,43 (м, 4H), 4,35 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H). |
| 223 |  | 16 | 653,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,76 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,45 – 7,98 (м, 4H), 7,85 (дд, J = 10,2, 6,2 Гц, 1H), 7,80 – 7,74 (м, 2H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 11,5, 5,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,13 – 4,99 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 – 4,58 (м, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,34 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,76 – 2,68 (м, 1H), 2,41 – 2,35 (м, 1H). |

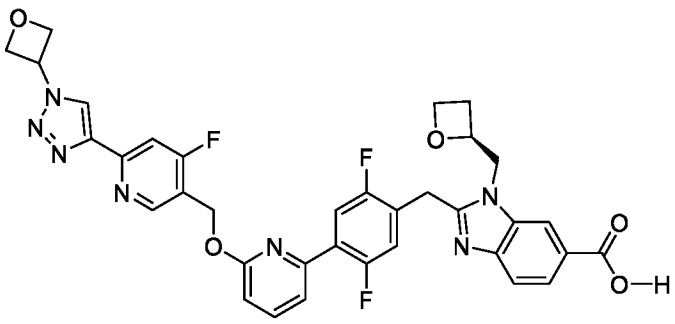
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 224 |  | 17 | 631,1 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,33 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,00 – 7,84 (м, 4H), 7,74 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,58 (дд, J = 15,3, 3,2 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,42 (дд, J = 15,1, 8,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,71 (ддд, J = 9,2, 6,2, 3,1 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 1,24 (д, J = 6,1 Гц, 3H). |
| 225 |  | 17 | MH+ 654,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,25 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,43 – 7,32 (м, 2H), 7,14 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,57 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,75 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,73 – 3,63 (м, 1H), 1,20 – 1,01 (м, 4H), 1,01 – 0,83 (м, 1H). |

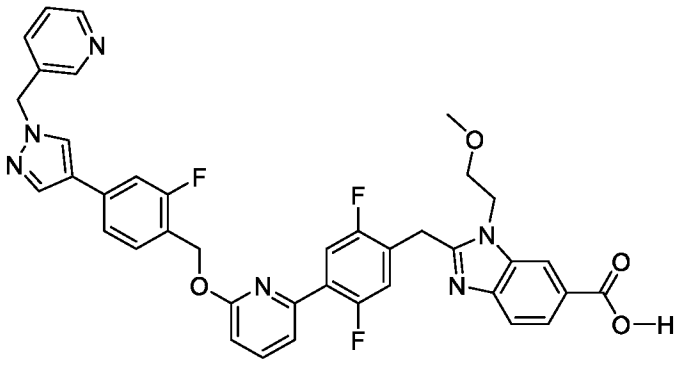
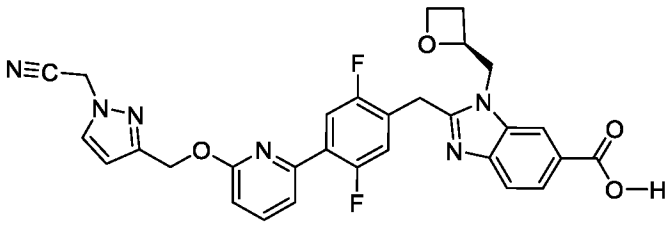
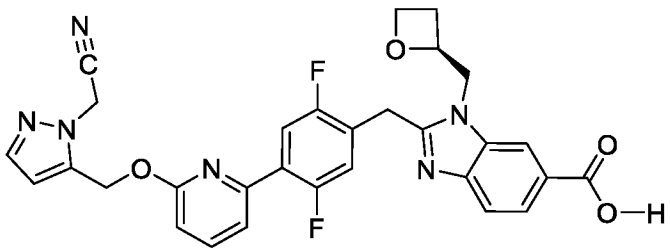
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 226 |  | 17 | 698,2 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,36 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,93 – 7,80 (м, 3H), 7,70 – 7,57 (м, 2H), 7,61 – 7,48 (м, 6H), 7,49 – 7,36 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,63 (т, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,45 – 4,29 (м, 1H), 3,97 (д, 5H), 3,69 (т, 2H), 3,48 (тд, 2H), 2,12 – 1,88 (м, 6H). |
| 227 |  | 17 | 727,2 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,35 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,92 – 7,82 (м, 2H), 7,81 (дд, 1H), 7,64 – 7,49 (м, 4H), 7,50 – 7,35 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,59 (дт, 4H), 4,46 (с, 2H), 3,69 (т, 2H), 3,57 (с, 0H), 3,22 (с, 3H). |
| 228 |  | 17 | 694,2 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,34 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,93 – 7,77 (м, 3H), 7,70 – 7,49 (м, 5H), 7,40 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,61 (т, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,69 (т, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,48 (д, 5H), 2,02 (д, 1H), 2,02 (с, 4H). |

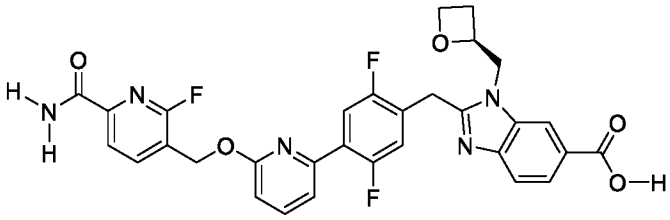
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 229 |  | 17 | 697,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,34 (д, 1H), 8,07 – 7,95 (м, 2H), 7,96 – 7,84 (м, 2H), 7,85 – 7,71 (м, 2H), 7,59 – 7,50 (м, 2H), 7,42 – 7,32 (м, 2H), 7,27 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,57 (д, 4H), 4,54 – 4,45 (м, 1H), 3,74 (т, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,42 (с, 19H), 2,36 – 2,25 (м, 4H). |
| 230 |  | 18 | 602,2 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,80 – 2,64 (м, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 1H). |

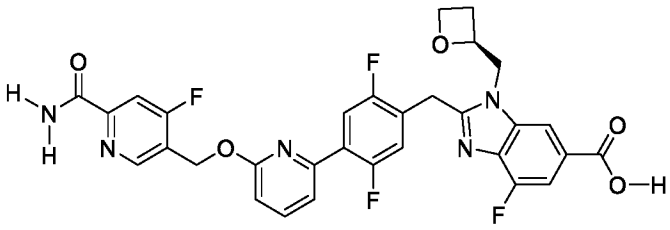
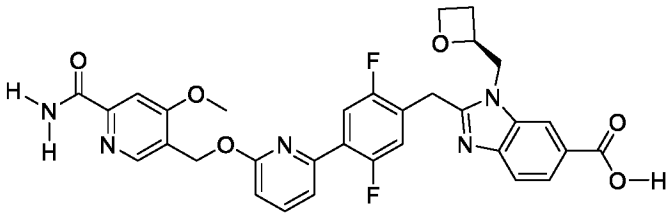
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 231 |  | 19 | 628,3 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,77 (м, 3H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,39 – 7,27 (м, 2H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,80 (дд, J = 8,5, 5,4 Гц, 2H), 4,66 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,61 (дд, J = 7,1, 5,4 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,16 (тт, J = 8,5, 7,1 Гц, 1H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H). |
| 232 |  | 19 | 627,3 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (с, 1H), 7,89 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,68 – 7,56 (м, 2H), 7,52 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (тд, J = 17,7, 6,9 Гц, 3H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,61 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,23 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 4,10 – 3,92 (м, 3H), 3,69 (к, J = 4,4, 3,8 Гц, 2H), 3,22 (т, J = 1,9 Гц, 3H). |

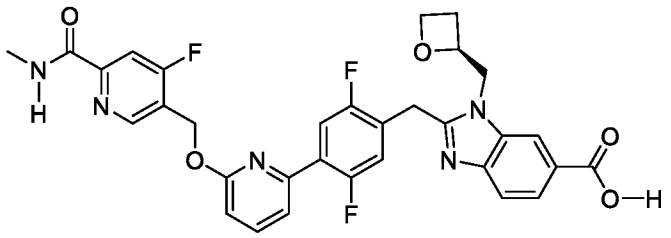
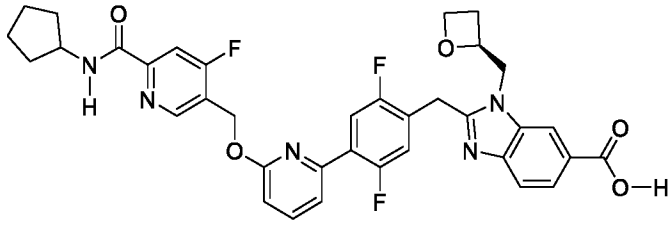
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 233 |  | 19 | 708,2 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,75 (с, 1H), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,85 (м, 2H), 7,85 – 7,75 (м, 2H), 7,73 – 7,56 (м, 3H), 7,51 (ддд, J = 14,7, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,61 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,69 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H). |
| 234 |  | 20 | 641,3 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,68 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,19 – 6,85 (м, 3H), 6,76 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,48 (к, J = 12,6 Гц, 3H), 6,10 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,78 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,36 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,19 (с, 3H). |
| 235 |  | 21 | 685,3 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,55 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,85 – 7,73 (м, 2H), 7,57 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 7,29 – 7,15 (м, 2H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), |

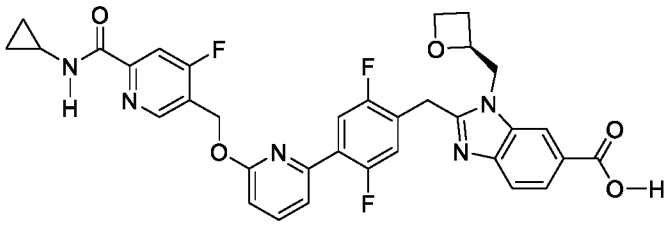
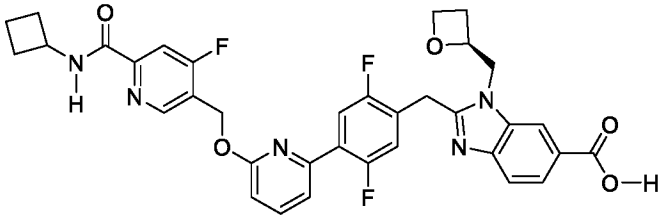
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 4,81 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,31 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 4,01 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,88 – 3,81 (м, 2H), 3,75 – 3,61 (м, 4H), 3,32 (с, 3H). |
| 236 |  | 22 | 684,3 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,94 (с, 1H), 8,84 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,87 (м, 3H), 7,83 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,92 (тт, J = 7,6, 6,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,20 – 4,88 (м, 5H), 4,81 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 15,4, 2,7 Гц, 1H), 4,63 – 4,46 (м, 3H), 4,38 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,70 (м, 1H), 2,41 (дк, J = 11,2, 7,4 Гц, 1H). |

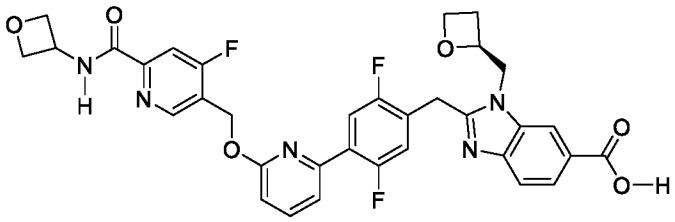
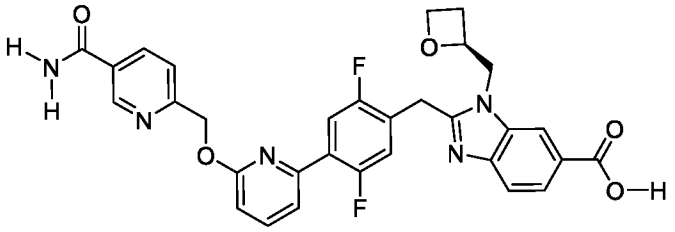
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 237 |  | 23 | 705,2 | $^1$H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-$d_3$) δ 8,68 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,08 – 7,98 (м, 3H), 7,90 (к, 2H), 7,78 (дт, 2H), 7,69 (с, 2H), 7,54 (т, 2H), 7,41 – 7,32 (м, 2H), 7,27 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 4,57 (д, 4H), 3,74 (т, 2H), 3,25 (с, 3H). |
| 238 |  | 24 | (M+H+) 571,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,32 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 8,06 – 7,90 (м, 4H), 7,76 (ддд, J = 15,7, 7,8, 2,5 Гц, 3H), 7,71 – 7,65 (м, 2H), 7,54 (дт, J = 7,5, 2,2 Гц, 2H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 2H), 6,84 (дд, J = 9,0, 5,3 Гц, 2H), 6,47 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,41 (т, J = 2,7 Гц, 1H), 5,48 (д, J = 5,0 Гц, 3H), 5,32 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,0, 2,5 Гц, 2H), 4,79 – 4,36 (м, 14H), 2,80 (дтд, J = 11,4, 8,2, 6,1 Гц, 2H), 2,50 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 2H). |
| 239 |  | 24 | (M+H+) 571,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 – 7,52 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 1,9 Гц, |

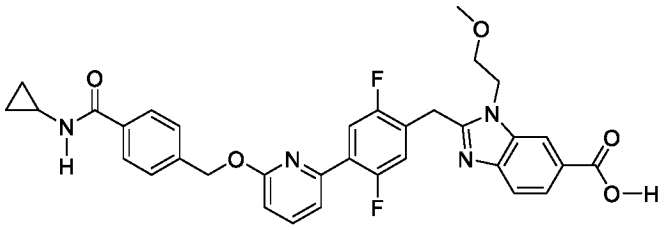
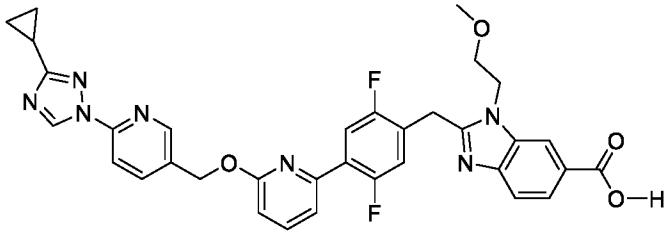
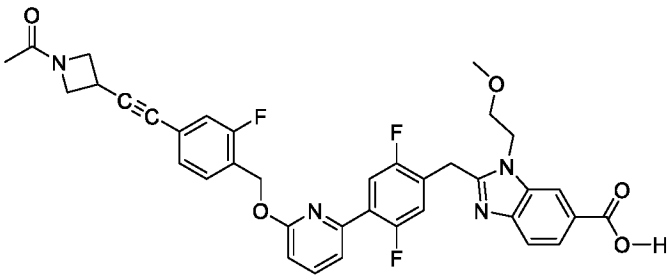
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1H), 5,63 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,20 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,38 (м, 5H), 2,92 – 2,69 (м, 1H), 2,58 – 2,35 (м, 1H). |
| 240 |  | 25 | 604,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,75 (с, 1H), 8,31 – 8,23 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,86 (м, 1H), 7,82 – 7,76 (м, 2H), 7,76 – 7,69 (м, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,45 – 7,31 (м, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,65 (м, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 8,9, 6,9 Гц, 1H). |

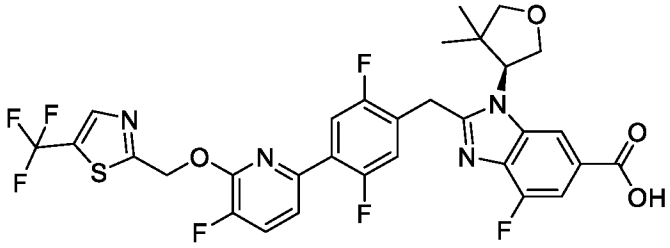
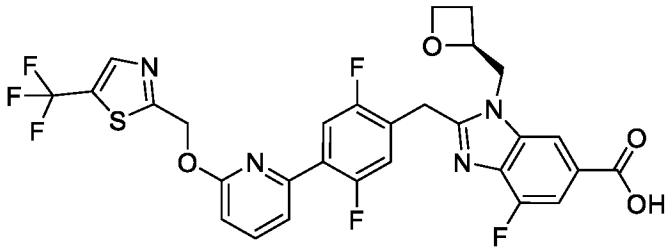
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$Н ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 241 |  | 25 | 622,2 | 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,84 (д, J = 9,5 Гц, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,88 (тд, J = 10,1, 6,4 Гц, 3Н), 7,80 (с, 1Н), 7,52 (дд, J = 17,5, 9,4 Гц, 2Н), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1Н), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,65 (с, 2Н), 5,08 (д, J = 7,3 Гц, 1Н), 4,78 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1Н), 4,64 (д, J = 15,3 Гц, 1Н), 4,51 (к, J = 17,1 Гц, 3Н), 4,43 – 4,28 (м, 1Н), 2,71 (д, J = 23,9 Гц, 1Н), 2,47 – 2,29 (м, 1Н). |
| 242 |  | 25 | 616,2 | 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,55 (с, 1Н), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 8,11 (д, J = 2,9 Гц, 1Н), 7,96 – 7,75 (м, 4Н), 7,71 (с, 1Н), 7,66 (д, J = 2,9 Гц, 1Н), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1Н), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1Н), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,53 (с, 2Н), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1Н), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1Н), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1Н), 4,57 – 4,41 (м, 3Н), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1Н), 4,00 (с, 3Н), 2,72 (ддт, J = 14,2, 10,7, 5,3 Гц, 1Н), 2,39 (ддт, J = 17,6, 14,2, 7,1 Гц, 1Н). |

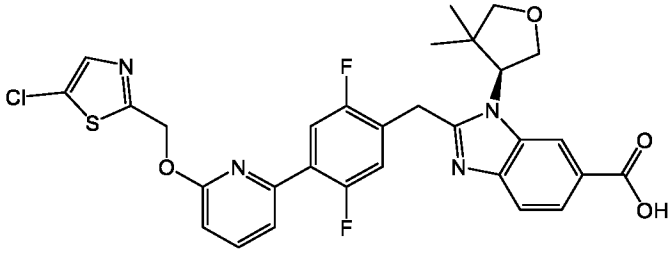
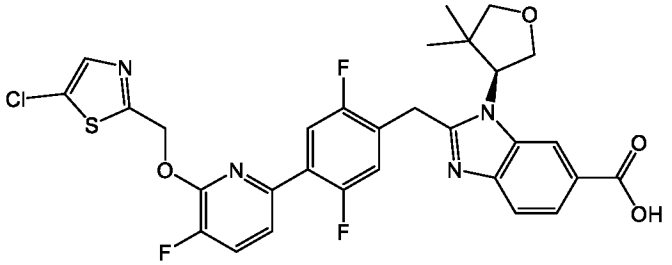
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 243 |  | 26 | 618,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,90 – 8,81 (м, 2H), 8,25 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,94 – 7,82 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H). |
| 244 |  | 26 | 672,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,75 (с, 1H), 8,84 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,76 (м, 4H), 7,63 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,45 (м, 2H), 4,45 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,22 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,40 (ддт, J = 11,2, 9,0, 7,0 Гц, 1H), 1,94 – 1,82 (м, 2H), 1,69 (с, 1H), 1,69 – 1,49 (м, 4H). |

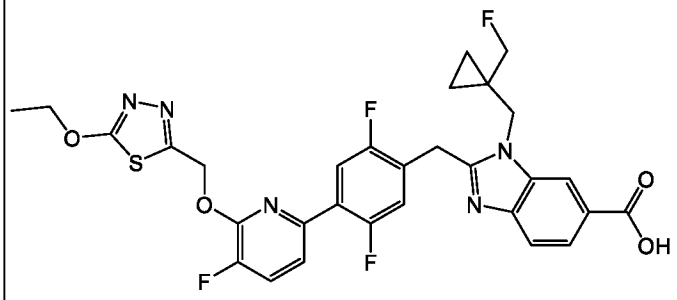
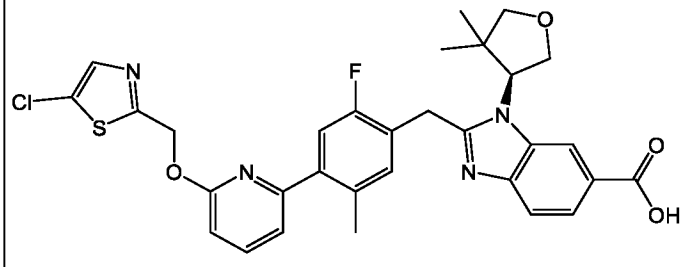
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 245 |  | 26 | 644,2 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,87 – 8,78 (м, 2H), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 – 7,81 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,08 (тт, J = 9,5, 4,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,45 (м, 2H), 4,45 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,91 (тд, J = 6,7, 2,5 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H), 0,68 (дк, J = 5,2, 2,1 Гц, 4H). |
| 246 |  | 26 | 658,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,94 – 7,75 (м, 4H), 7,56 (дд, J = 16,9, 7,4 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,12 – 5,05 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,66 – 4,31 (м, 5H), 3,30 (с, 2H), 2,79 – 2,65 (м, 1H), 2,40 (т, J = 9,7 Гц, 1H), 2,17 (к, J = 8,0 Гц, 4H), 1,65 (п, J = 8,8, 8,1 Гц, 2H). |

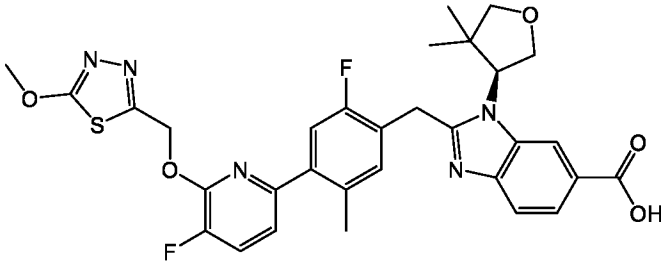
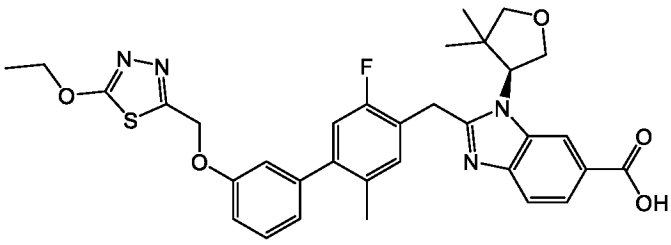
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 247 |  | 26 | 660,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,58 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,89 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 8,27 – 8,21 (м, 1H), 7,94 – 7,82 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 17,1, 7,6 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,04 (тт, J = 14,1, 6,5 Гц, 2H), 4,81 – 4,69 (м, 2H), 4,74 – 4,53 (м, 4H), 4,56 – 4,31 (м, 4H), 2,73 (дд, J = 12,2, 5,9 Гц, 1H), 2,45 – 2,35 (м, 1H). |
| 248 |  | **27** | 586,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,02 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,70 – 7,49 (м, 4H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,07 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,5, 7,2 Гц, 1H), 4,70 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,72 – 2,60 (м, 1H), 2,44 – 2,33 (м, 1H). |

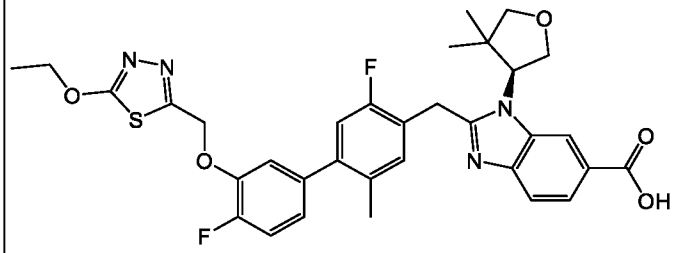
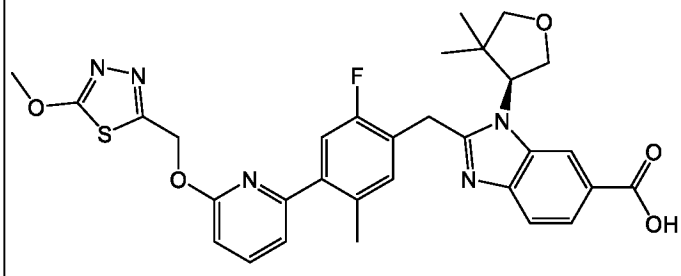
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 249 |  | 28 | 613,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,92 – 7,69 (м, 5H), 7,61 – 7,50 (м, 3H), 7,39 (дд, J = 11,1, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,88 – 4,77 (м, 4H), 4,17 (ддд, J = 12,2, 9,0, 3,7 Гц, 1H), 3,91 – 3,78 (м, 2H), 3,67 (м, 6H), 3,35 – 3,26 (м, 3H). |
| 250 |  | 28 | 638,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,14 (с, 1H), 8,62 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,53 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,97 – 7,80 (м, 3H), 7,80 – 7,69 (м, 1H), 7,65 – 7,52 (м, 1H), 7,35 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 7,02 – 6,84 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,80 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,83 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 2,14 (ддд, J = 13,2, 8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,14 – 0,95 (м, 4H). |
| 251 |  | 29 | 669,3 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,32 (д, J = 30,4 Гц, 1H), 7,97 – 7,76 (м, 3H), 7,68 (дд, J = 23,4, 8,5 Гц, 1H), 7,61 – 7,45 (м, 2H), 7,36 (тд, J = 21,4, 20,2, 7,5 Гц, 3H), 6,96 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,65 (д, J = 5,4 Гц, 3H), 4,50 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,43 (т, J = 8,7 |

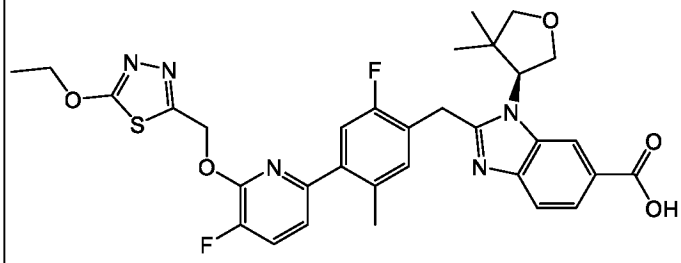
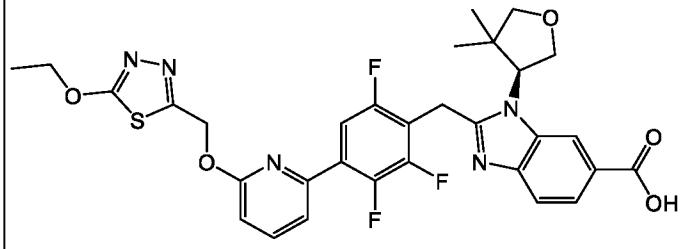
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Гц, 1H), 4,16 (к, J = 6,8, 4,6 Гц, 3H), 3,82 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 5,7 Гц, 4H), 3,22 (д, J = 3,2 Гц, 3H), 1,77 (д, J = 2,5 Гц, 3H). |
| 252 |  | 30 | 680,4 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,08 (с, 1H), 8,49 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 10,2, 8,3 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 10,2, 6,7 Гц, 1H), 7,66 – 7,59 (м, 1H), 7,56 – 7,43 (м, 2H), 5,98 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,48 (м, 2H), 4,47 – 4,35 (м, 2H), 3,84 (с, 14H), 3,74 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |
| 253 |  | 30 | 635 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,41 (м, 3H), |

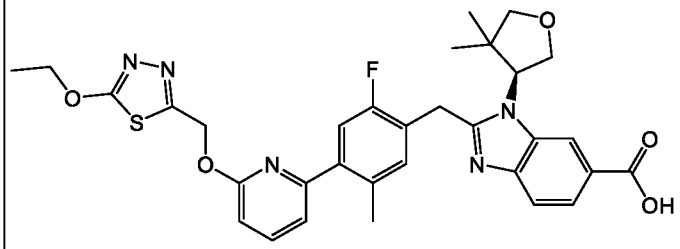
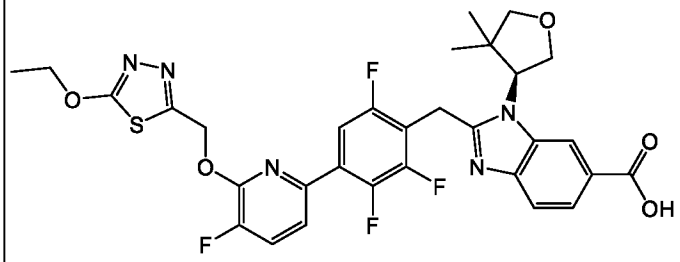
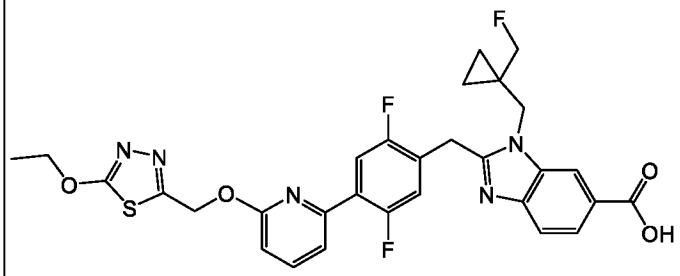
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,65 (м, 1H), 2,38 (ддт, J = 11,3, 9,0, 7,0 Гц, 1H). |
| 254 |  | 10 | 611,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,89 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,70 – 7,59 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,13 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,79 – 4,59 (м, 3H), 4,53 (дд, J = 11,6, 6,7 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,75 (с, 3H). |
| 255 |  | 10 | 629,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,85 (с, 1H), 8,13 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,73 – 7,61 (м, 3H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,10 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,56 (м, 3H), 4,52 (дд, J = 11,5, 6,8 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,9 |

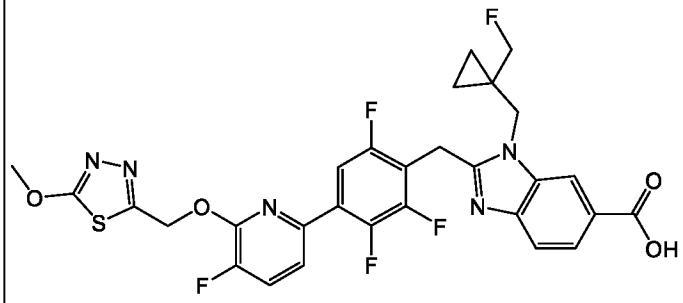
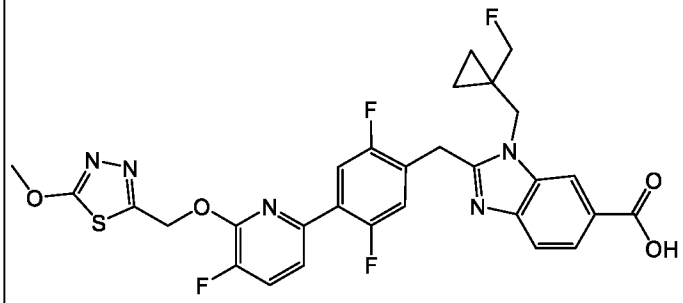
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Гц, 1H), 1,40 (с, 3H), 0,74 (с, 3H). |
| 256 |  | 10 | 628,4 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,90 (ддд, J = 10,0, 7,5, 2,3 Гц, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,43 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,67 – 4,37 (м, 6H), 4,24 (с, 1H), 4,11 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 0,90 – 0,78 (м, 2H), 0,73 (д, J = 5,0 Гц, 2H). |
| 257 |  | 10 | 607,5 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,93 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,16 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,79 – 4,61 (м, 3H), 4,52 (дд, J = 11,7, 6,6 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 2,38 (с, |

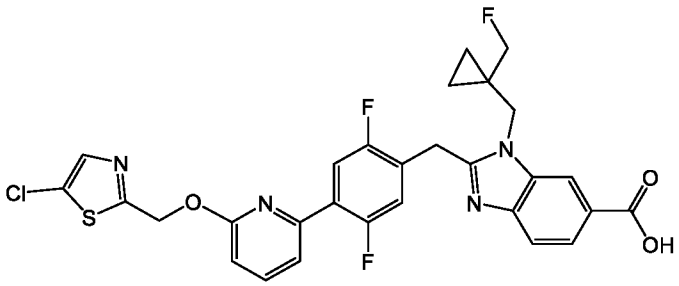
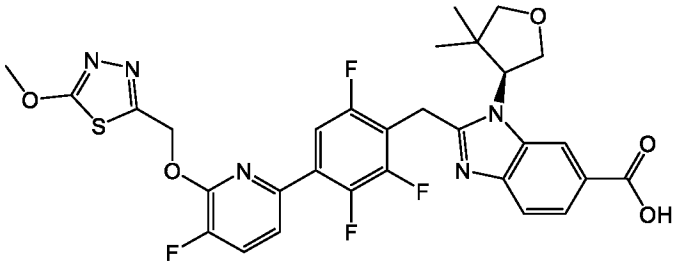
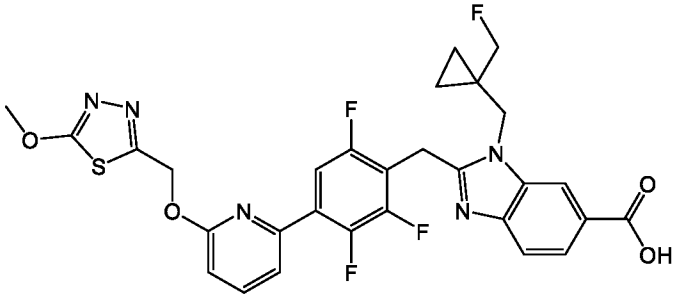
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$Н ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 3Н), 1,37 (с, 3Н), 0,73 (с, 3Н). |
| 258 |  | 10 | 622,3 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,93 (с, 1Н), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1Н), 7,88 (дд, J = 8,3, 7,4 Гц, 1Н), 7,82 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,42 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,35 (д, J = 10,8 Гц, 1Н), 7,23 (д, J = 7,3 Гц, 1Н), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,64 (с, 2Н), 5,16 (д, J = 6,4 Гц, 1Н), 4,79 – 4,61 (м, 3Н), 4,52 (дд, J = 11,7, 6,6 Гц, 1Н), 4,01 (д, J = 9,0 Гц, 1Н), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1Н), 2,38 (с, 3Н), 1,37 (с, 3Н), 0,73 (с, 3Н). |
| 259 |  | 1 | 617,3 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 (с, 1Н), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,69 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,40 (т, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,21 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,12 – 6,92 (м, 4Н), 5,40 (с, 2Н), 4,93 (д, J = 7,1 Гц, 1Н), 4,56 (к, J = 7,4 Гц, 3Н), 4,52 – 4,41 (м, 3Н), 3,96 (д, J = 8,7 Гц, 1Н), 3,80 (д, J = 8,7 Гц, 1Н), 2,17 (с, |

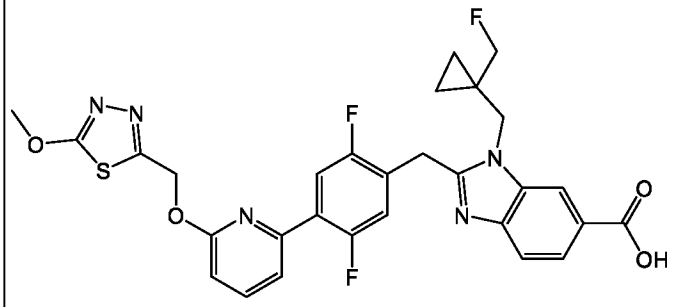
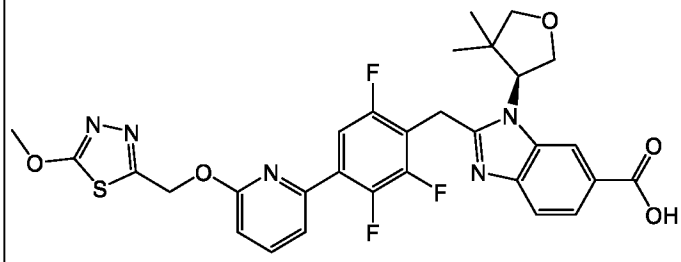
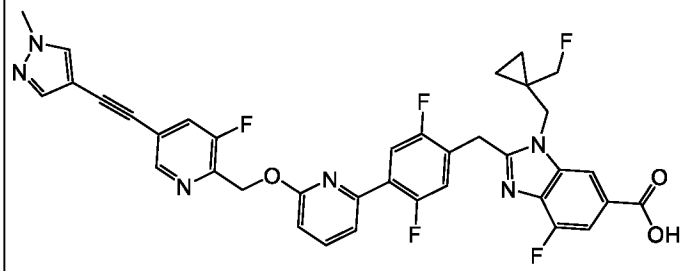
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 3H), 1,47 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,65 (с, 3H). |
| 260 |  | 10 | 635,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,69 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,29 – 7,15 (м, 3H), 7,04 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J = 8,3, 4,3, 2,1 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,94 (с, 1H), 4,64 – 4,52 (м, 3H), 4,52 – 4,40 (м, 3H), 3,96 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,47 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,34 (с, 3H), 0,66 (с, 3H). |
| 261 |  | 10 | 604,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,67 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 9,3, 7,5 Гц, 2H), 6,90 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,52 – 4,42 (м, 3H), 4,14 (с, 3H), 3,97 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,79 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,64 (с, 3H). |

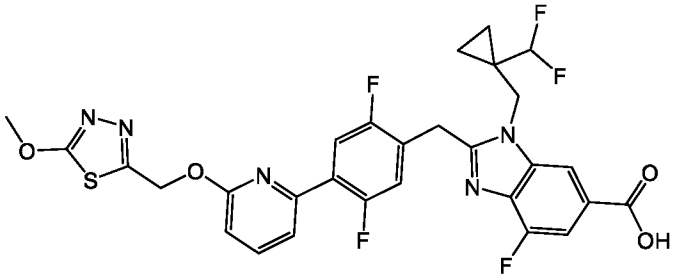
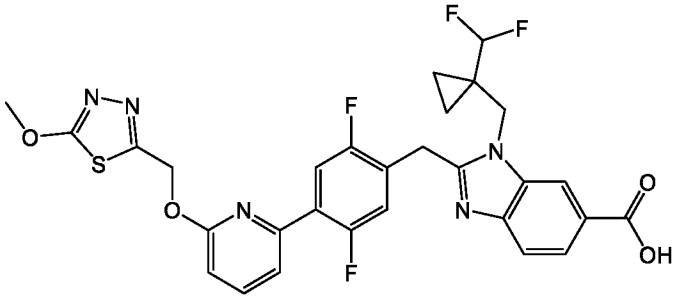
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 262 |  | 10 | 636,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,79 – 7,60 (м, 2H), 7,30 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,27 – 7,18 (м, 2H), 5,69 (с, 2H), 4,93 (с, 1H), 4,67 – 4,49 (м, 3H), 4,49 – 4,35 (м, 3H), 3,96 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,44 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,64 (с, 3H). |
| 263 |  | 10 | 640,38 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,69 (с, 1H), 7,95 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 10,6, 5,7, 2,1 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,09 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,1, 1,6 Гц, 1H), 4,67 – 4,56 (м, 2H), 4,56 – 4,50 (м, 2H), 4,43 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,54 – 1,39 (м, 6H), 0,77 (с, 3H). |

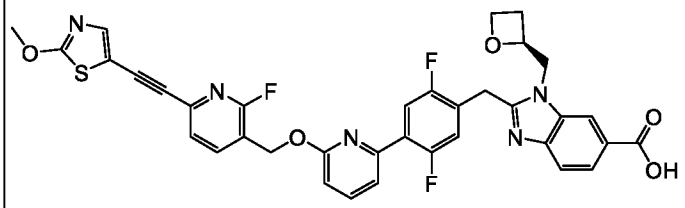
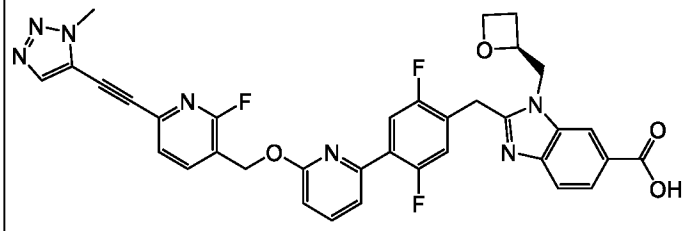
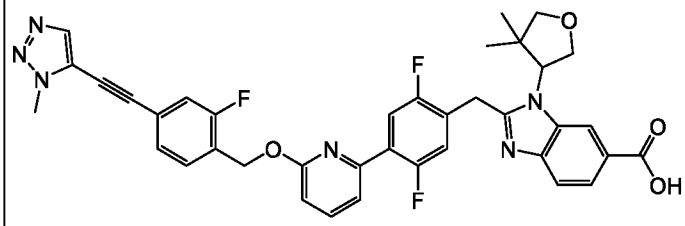
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 264 |  | 10 | 618,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,68 (с, 1H), 7,99 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,64 – 4,40 (м, 6H), 3,97 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,44 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,64 (с, 3H). |
| 265 |  | 10 | 658,6 | $^1$H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,67 (с, 1H), 7,95 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,82–7,64 (м, 3H), 7,59 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,68–4,51 (м, 4H), 4,42 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,50–1,40 (м, 6H), 0,77 (с, 3H). |
| 266 |  | 5 | 610,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,74 (д, J = 1,8 Гц, 4H), 4,53 (к, J = 7,1 Гц, |

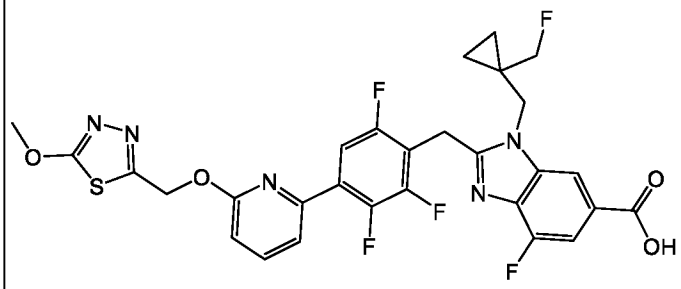
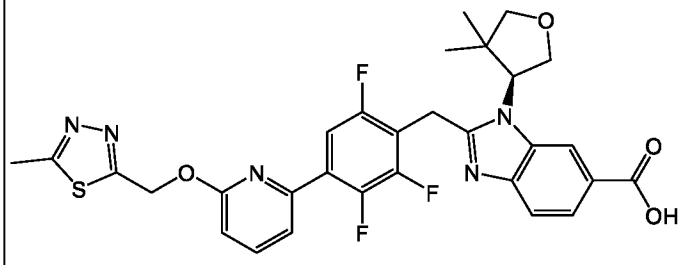
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 2H), 4,24 (д, J = 48,7 Гц, 2H), 1,44 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,02 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 0,90 (д, J = 5,4 Гц, 2H). |
| 267 |  | 31 | 632,7 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,87 – 7,80 (м, 0H), 7,80 – 7,66 (м, 3H), 5,82 (с, 2H), 4,75 (д, J = 2,8 Гц, 4H), 4,30 (с, 1H), 4,18 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 1,10 – 1,01 (м, 2H), 0,93 – 0,86 (м, 2H). |
| 268 |  | 31 | 614,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,75 – 7,60 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,74 (с, 4H), 4,32 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 2,6 Гц, 4H), 1,10 – 1,00 (м, 2H), 0,90 (д, J = 5,0 Гц, 2H). |

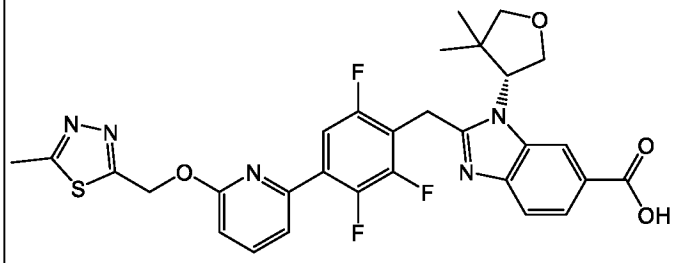
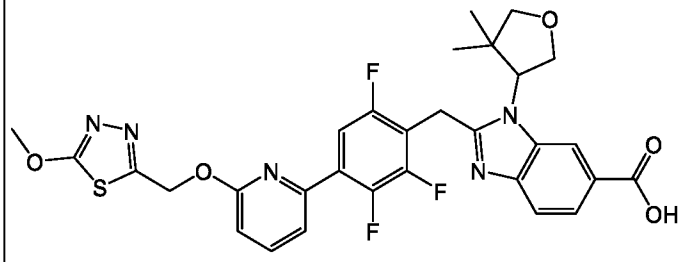
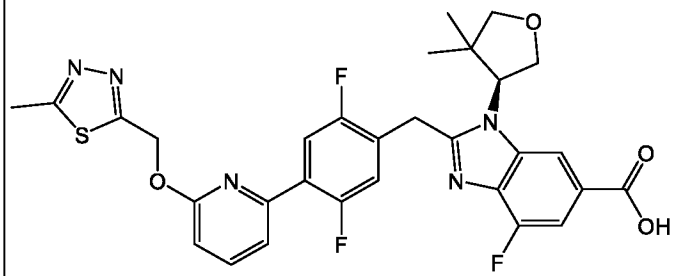
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$Н ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 269 |  | 5 | 599,6 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1Н), 7,96 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1Н), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,70 – 7,58 (м, 2Н), 7,37 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1Н), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,72 (с, 2Н), 4,75 (д, J = 1,7 Гц, 4Н), 4,24 (д, J = 48,7 Гц, 2Н), 1,02 (т, J = 5,2 Гц, 2Н), 0,90 (д, J = 5,4 Гц, 2Н). |
| 270 |  | 10 | 644,2 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,83 (с, 1Н), 8,09 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,88 – 7,79 (м, 1Н), 7,79 – 7,66 (м, 3Н), 5,82 (с, 2Н), 5,16 (д, J = 6,6 Гц, 1Н), 4,82 – 4,66 (м, 2Н), 4,66 – 4,47 (м, 2Н), 4,18 (с, 3Н), 3,99 (д, J = 8,7 Гц, 1Н), 3,86 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 1,48 (с, 3Н), 0,81 (с, 3Н). |
| 271 |  | 31 | 614,2 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,50 (с, 1Н), 8,11 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1Н), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,88 – 7,79 (м, 1Н), 7,69 (дд, J = 12,6, 8,3 Гц, 2Н), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,74 (с, 2Н), 4,73 (с, 4Н), 4,30 (с, 1Н), 4,17 (д, J = 5,5 Гц, 4Н), 1,09 – 1,00 (м, 2Н), 0,91 (д, J = 5,4 Гц, 2Н). |

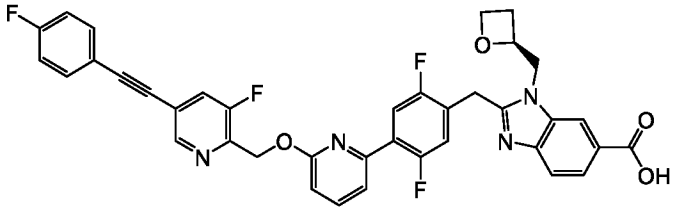
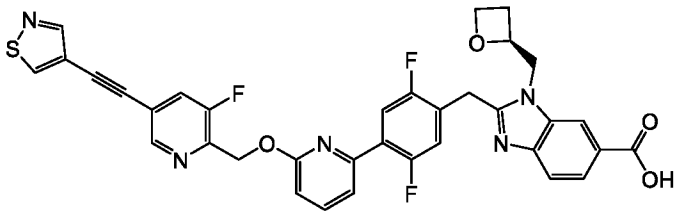
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 272 |  | 31 | 596,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,07 – 7,96 (м, 1H), 7,87 (дд, J = 9,2, 6,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,74 (д, J = 1,8 Гц, 4H), 4,30 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,16 (с, 3H), 1,09 – 0,99 (м, 2H), 0,94 – 0,77 (м, 2H). |
| 273 |  | 10 | 626,9 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,85 (с, 1H), 8,11 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98 – 7,82 (м, 2H), 7,76 – 7,63 (м, 2H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,17 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,84 – 4,64 (м, 3H), 4,57 (дд, J = 11,6, 6,8 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,00 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 0,81 (с, 3H). |
| 274 |  | 6 | 699,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,45 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88 – 7,76 (м, 2H), 7,75 – 7,64 (м, 3H), 7,60 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,53 – 7,46 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 4,46 (д, J = 12,6 Гц, 4H), 4,18 (с, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), |

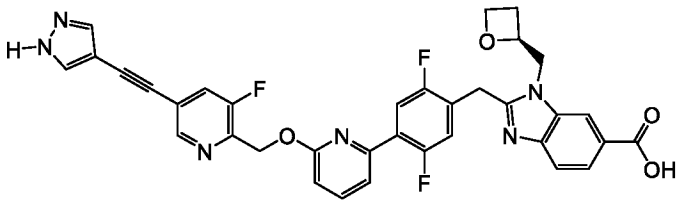
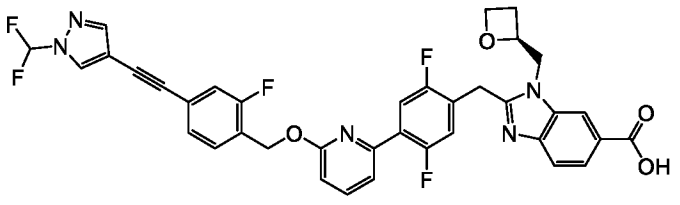
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 0,84 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 0,80 (д, J = 4,5 Гц, 2H). |
| 275 |  | 18 | 632,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,19 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,00 – 7,91 (м, 1H), 7,84 (тд, J = 7,8, 3,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 11,1, 1,2 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,29 – 7,18 (м, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,61 – 5,40 (м, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 0,99 (т, J = 3,5 Гц, 2H), 0,88 (гепт., J = 4,2, 3,6 Гц, 2H). |
| 276 |  | 31 | 614,6 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,51 (с, 1H), 8,17 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,06 – 7,97 (м, 1H), 7,87 (дд, J = 9,3, 6,5 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,3, 5,2 Гц, 1H), 5,80 – 5,41 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 1,15 – 0,99 (м, 5H). |

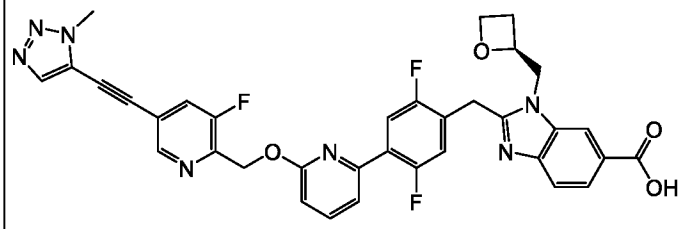
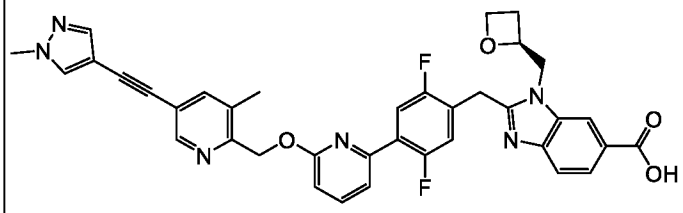
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 277 |  | 6 | 698,7 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,29 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,12 – 7,95 (м, 2H), 7,86 – 7,76 (м, 2H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 – 7,51 (м, 1H), 7,48 – 7,35 (м, 2H), 7,15 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,19 (кд, J = 7,3, 2,3 Гц, 1H), 4,74 – 4,37 (м, 6H), 4,13 (с, 3H), 2,80 (дк, J = 14,1, 7,6 Гц, 1H), 2,49 (п, J = 7,9 Гц, 1H). |
| 278 |  | 6 | 666,6 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,29 (с, 1H), 8,12 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05 – 7,95 (м, 2H), 7,84 – 7,74 (м, 2H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,51 (м, 2H), 7,15 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,19 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,41 (м, 6H), 4,21 (с, 3H), 2,81 (дд, J = 19,2, 8,9 Гц, 1H), 2,54 – 2,44 (м, 1H). |
| 279 |  | 6 | 693,6 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,55 (м, 2H), 7,49 – 7,32 (м, 3H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,13 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,77 – 4,60 (м, |

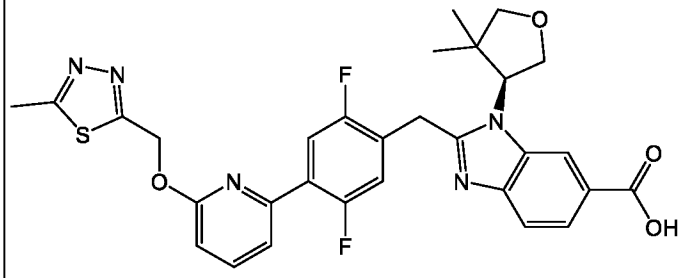
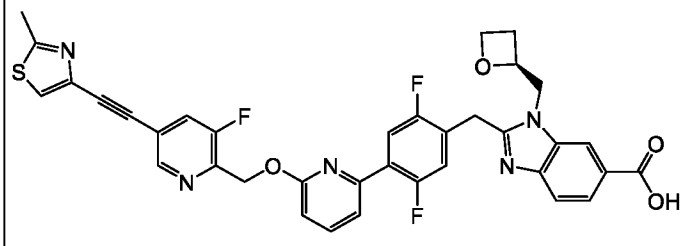
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 3H), 4,52 (дд, J = 11,6, 6,7 Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,00 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,76 (с, 3H). |
| 280 |  | 18 | 632,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,83 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 – 7,70 (м, 1H), 7,65 – 7,56 (м, 2H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,54 (д, J = 19,4 Гц, 4H), 4,24 (с, 1H), 4,15 (с, 4H), 0,90 (дд, J = 8,1, 3,6 Гц, 2H), 0,85 (д, J = 4,8 Гц, 2H). |
| 281 A |  | 10 | 610,5 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,83 (с, 1H), 8,09 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J = 10,6, 5,6, 2,1 Гц, 1H), 7,74 – 7,64 (м, 2H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,17 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,67 (м, 1H), 4,64 – 4,52 (м, 2H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 0,81 (с, 3H). |

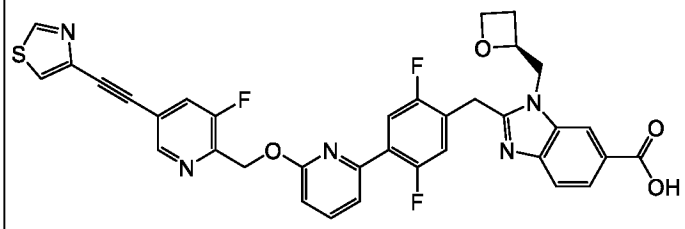
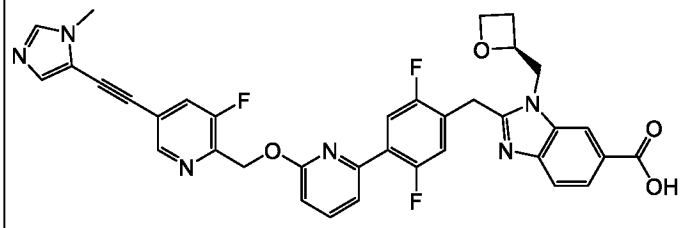
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 281 B |  | 10 | 610,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,84 (с, 1H), 8,10 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 – 7,78 (м, 2H), 7,74 – 7,64 (м, 2H), 7,04 – 6,91 (м, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,17 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 4,65 – 4,52 (м, 2H), 4,00 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 0,81 (с, 3H). |
| 282 |  | 10 | 626,7 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,79 (с, 1H), 8,05 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,83 (м, 2H), 7,68 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,14 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,77 – 4,66 (м, 2H), 4,66 – 4,51 (м, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,99 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,48 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 0,80 (с, 3H). |
| 283 |  | 10 | 610,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,57 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 11,0, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 4,98 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,65 – 4,43 (м, 4H), 3,94 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,80 (д, |

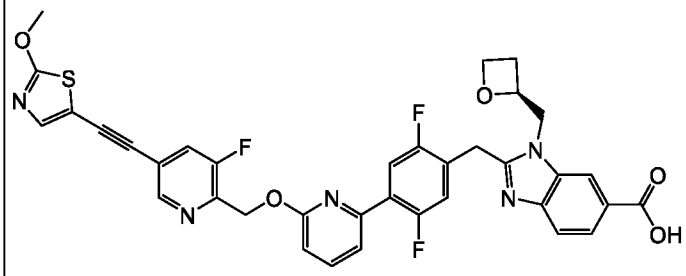
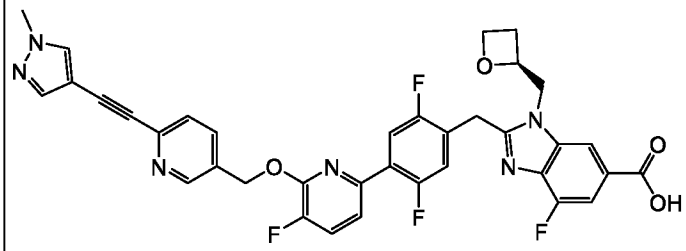
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | J = 8,8 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 0,68 (с, 3H). |
| 284 |  | 6 | 679,8 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,50 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,69 (дт, J = 16,1, 8,4 Гц, 3H), 7,59 – 7,44 (м, 3H), 7,08 (дт, J = 14,2, 7,2 Гц, 3H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,16 (к, J = 7,5, 6,8 Гц, 1H), 4,61 – 4,51 (м, 3H), 4,45 (дт, J = 15,1, 7,4 Гц, 3H), 2,76 (дк, J = 13,9, 7,6 Гц, 1H), 2,45 (т, J = 9,5 Гц, 1H). |
| 285 |  | 6 | 668,7 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,02 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 10,9, 6,4 Гц, 1H), 7,75 – 7,65 (м, 3H), 7,51 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,17 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,60 – 4,52 (м, 3H), 4,45 (дт, J = 15,4, 7,8 Гц, 3H), 2,77 (т, |

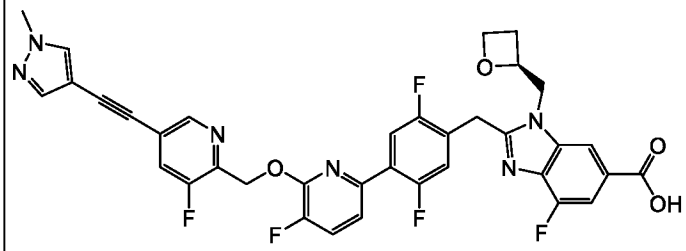
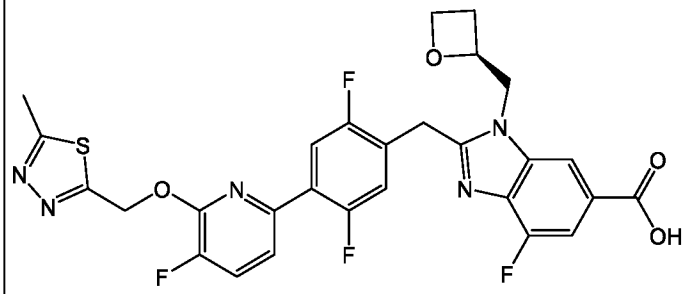
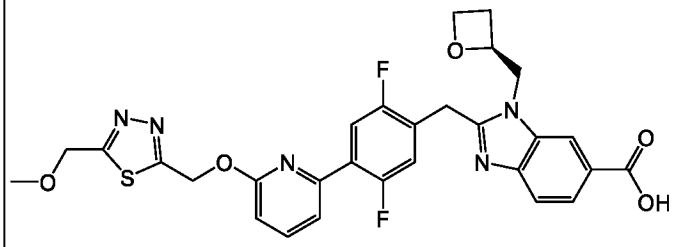
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | J = 9,1 Гц, 1H), 2,46 (п, J = 8,8 Гц, 1H). |
| 286 |  | 6 | 651,7 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,47 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 1,4, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,86 – 7,75 (м, 3H), 7,70 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (дд, J = 10,0, 1,7 Гц, 1H), 7,52 – 7,46 (м, 1H), 7,06 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 5,17 (кд, J = 7,0, 2,5 Гц, 1H), 4,60 – 4,51 (м, 3H), 4,51 – 4,39 (м, 3H), 2,86 – 2,62 (м, 1H), 2,56 – 2,34 (м, 1H). |
| 287 |  | 6 | 700,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,17 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 8,00 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 15,5 Гц, 2H), 7,70 (к, J = 7,9 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,43 – 7,15 (м, 3H), 7,06 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,30 – 5,10 (м, 1H), 4,60 – 4,51 (м, 3H), 4,51 – 4,37 (м, 3H), 2,77 (т, J = 9,3 Гц, |

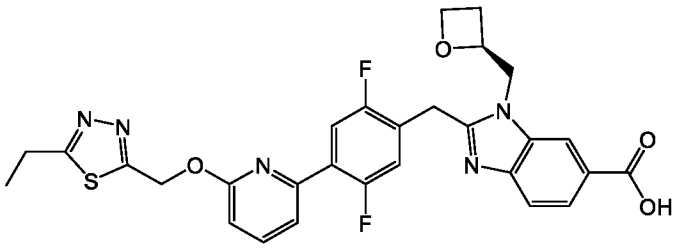
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1H), 2,47 (г, J = 8,3, 7,8 Гц, 1H). |
| 288 |  | 6 | 666,3 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,61 – 8,56 (м, 1H), 8,22 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,02 – 7,89 (м, 2H), 7,88 – 7,71 (м, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (дд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 5,18 (кд, J = 6,9, 2,5 Гц, 1H), 4,71 – 4,57 (м, 2H), 4,56 – 4,40 (м, 4H), 4,19 (с, 3H), 2,78 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,47 (ддт, J = 11,3, 8,9, 7,2 Гц, 1H). |
| 289 |  | 6 | 661,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,44 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,78 – 7,66 (м, 4H), 7,64 (с, 1H), 7,50 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 11,3, 5,9 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,18 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1H), 4,72 – 4,58 (м, 2H), 4,58 – 4,39 (м, 4H), 3,92 (с, 3H), 2,77 |

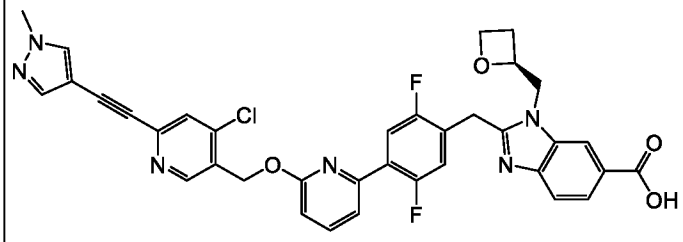
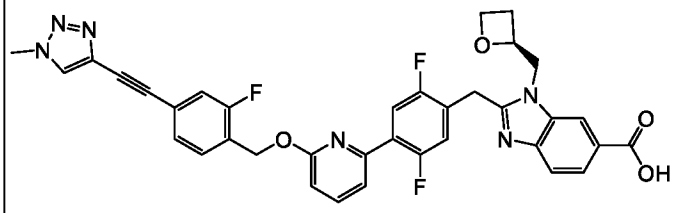
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | (дтд, J = 11,4, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,47 (с, 4H). |
| 290 |  | 10 | 592,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,87 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,12 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,80 – 4,59 (м, 3H), 4,52 (дд, J = 11,5, 6,8 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 0,75 (с, 3H). |
| 291 |  | 6 | 682,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 – 8,50 (м, 2H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91 – 7,74 (м, 5H), 7,63 – 7,54 (м, 1H), 7,36 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,66 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 5,26 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,76 (м, 3H), 4,70 (дд, J |

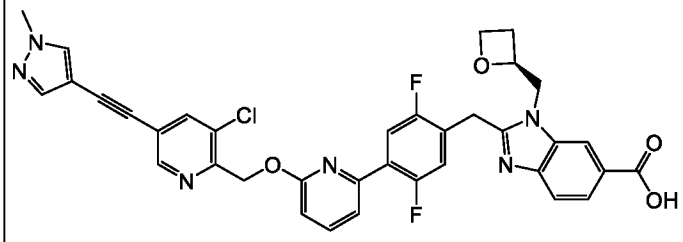
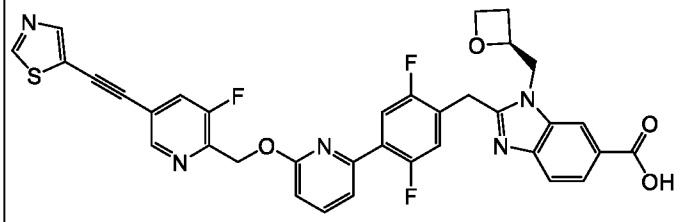
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$Н ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | = 15,5, 8,8 Гц, 1Н), 4,54 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1Н), 2,95 – 2,80 (м, 1Н), 2,74 (с, 3Н), 2,65 – 2,51 (м, 1Н). |
| 292 |  | 6 | 668 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,99 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,76-7,56 (м, 4Н), 7,52 (с, 1Н), 7,07 (с, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 5,64 (с, 2Н), 5,18 (с, 1Н), 4,75-4,47 (м, 6Н), 2,92 – 2,67 (м, 1Н), 2,47 (с, 1Н). |
| 293 |  | 6 | 665,2 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,00 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,78 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1Н), 7,75 – 7,57 (м, 5Н), 7,33 (с, 1Н), 7,04 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1Н), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,63 (д, J = 1,9 Гц, 2Н), 5,16 (дт, J = 9,0, 4,6 Гц, 1Н), 4,64 (к, J = 7,4 Гц, 1Н), 4,57 (д, J = 6,0 Гц, 1Н), 4,47 – 4,38 (м, 3Н), 3,77 (с, 3Н), 2,77 (дк, J = 14,5, 7,5 Гц, 1Н), 2,46 (д, J = 9,2 Гц, 1Н). |

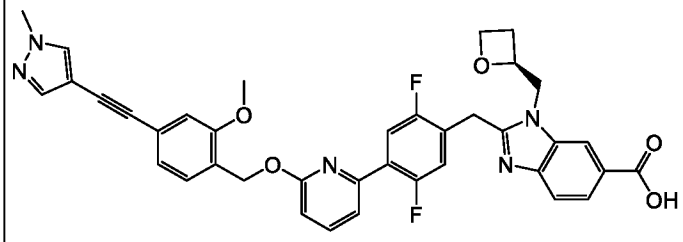
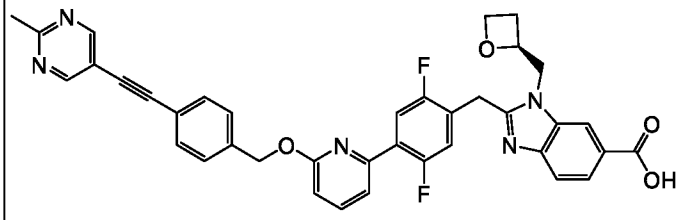
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$Н ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 294 |  | 6 | 698 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,48 (с, 1Н), 8,20 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 8,00 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,77 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1Н), 7,74 – 7,67 (м, 2Н), 7,64 (дд, J = 9,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,51 (д, J = 7,4 Гц, 1Н), 7,39 (с, 1Н), 7,06 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1Н), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,62 (д, J = 1,9 Гц, 2Н), 5,37 (с, 1Н), 5,24 – 5,07 (м, 1Н), 4,57 (дд, J = 15,9, 8,9 Гц, 2Н), 4,52 – 4,39 (м, 3Н), 4,11 (с, 3Н), 2,77 (дк, J = 15,2, 7,8 Гц, 1Н), 2,46 (дт, J = 18,6, 8,1 Гц, 1Н). |
| 295 |  | 6 | 683,2 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,84 – 7,61 (м, 3Н), 7,49 (д, J = 6,3 Гц, 2Н), 7,09 (дд, J = 11,8, 5,9 Гц, 1Н), 5,59 (с, 2Н), 5,14 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 4,57 – 4,38 (м, 6Н), 3,92 (с, 3Н), 2,77 (т, J = 9,4 Гц, 1Н), 2,44 (с, 1Н). |

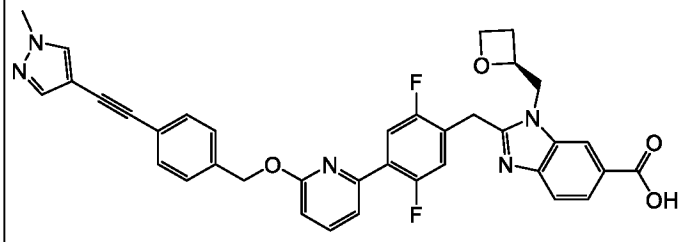
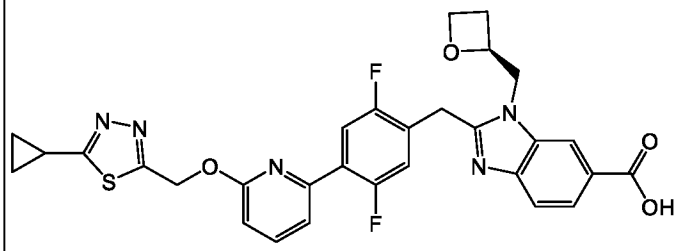
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 296 |  | 6 | 701,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,48 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,78 (д, J = 26,4 Гц, 3H), 7,72-7,55 (м, 2H), 7,51 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,16 (с, 1H), 4,78-4,49 (м, J = 14,8 Гц, 3H), 4,47 (д, J = 15,9 Гц, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,77 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 2,58 – 2,38 (м, 1H). |
| 297 |  | 1 | 600,1 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,16 (с, 1H), 7,86 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,75 – 7,57 (м, 3H), 7,21 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 5,18 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,39 (м, 5H), 2,76 (с, 4H), 2,65 – 2,41 (м, 1H). |
| 298 |  | 1 | 594,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,55 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 4H), 4,77 – 4,65 (м, 2H), 4,54 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,87 (дтд, J = 11,6, |

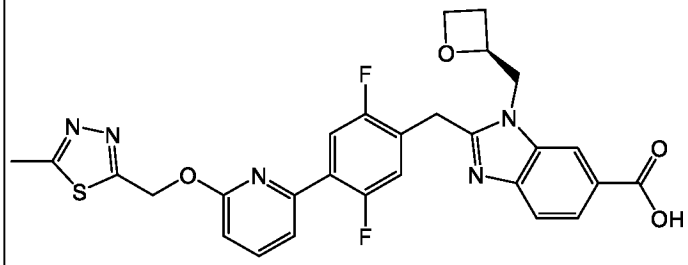
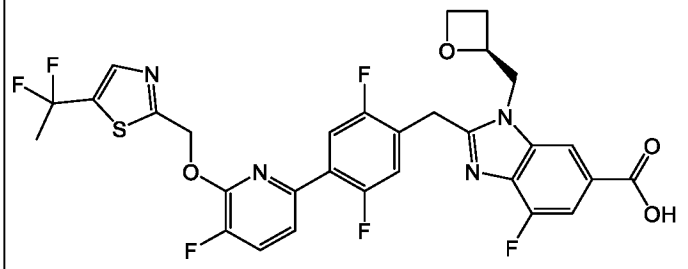
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 8,2, 6,2 Гц, 1H), 2,58 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H). |
| 299 |  | 1 | 578,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,26 (кд, J = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,76 (м, 3H), 4,76 – 4,64 (м, 1H), 4,54 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,12 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,95 – 2,81 (м, 1H), 2,58 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 1,38 (т, J = 7,6 Гц, 3H). |

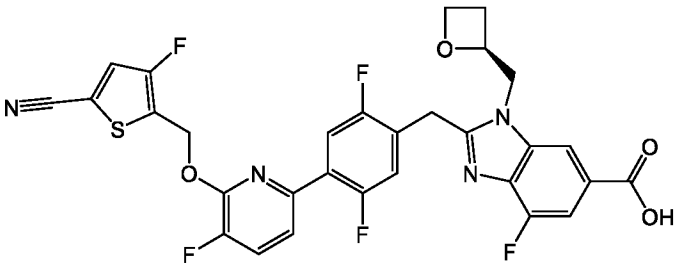
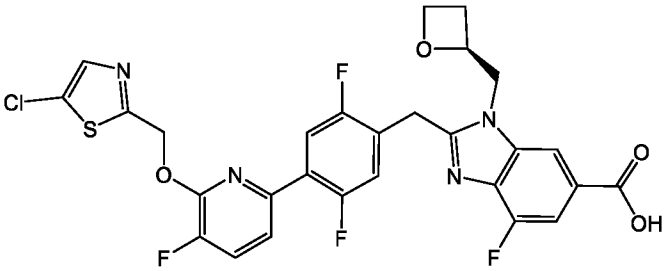
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 300 |  | 6 | 681,0 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,66 (с, 1H), 8,52 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 – 7,79 (м, 2H), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 12,5, 7,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 11,3, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,25 (к, J = 6,4, 5,8 Гц, 1H), 4,94 (дд, J = 15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,63 (м, 4H), 4,52 (дт, J = 9,2, 5,9 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,86 (дт, J = 19,4, 7,8 Гц, 1H), 2,66 – 2,46 (м, 1H). |
| 301 |  | 6 | 665,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,25 – 8,16 (м, 2H), 7,96 – 7,73 (м, 3H), 7,65 (м, 2H), 7,46 – 7,30 (м, 3H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,27 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,84 – 4,58 (м, 3H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 2,96 – 2,80 (м, 1H), 2,65 – 2,47 (м, 1H). |

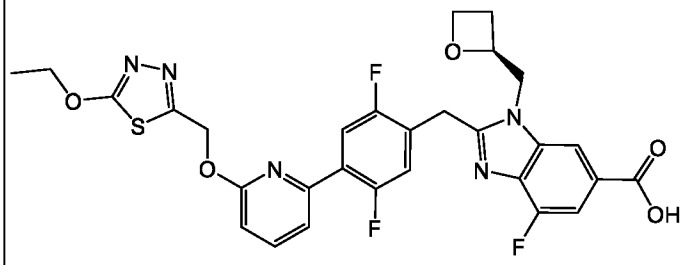
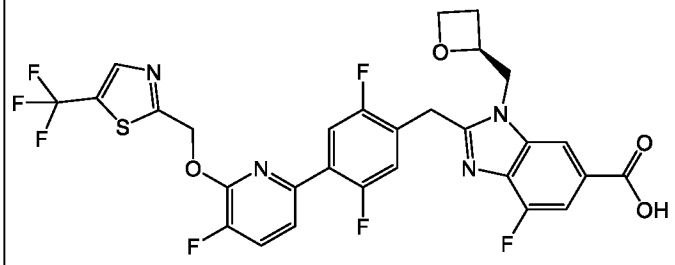
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 302 |  | 6 | 681,0 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,56 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,19 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,88 – 7,73 (м, 3H), 7,64 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 7,34 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,25 (дд, J = 8,1, 5,9 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 3H), 4,75 – 4,63 (м, 1H), 4,53 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,93 – 2,78 (м, 1H), 2,68 – 2,51 (м, 1H). |
| 303 |  | 6 | 668,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,07 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 10,1, 1,6 Гц, 1H), 7,84 – 7,72 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (д, J = 1,7 Гц, 2H), 5,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,77 – 4,51 (м, 5H), 4,51 – 4,35 (м, 1H), 2,79 (дт, J = 16,5, 7,6 Гц, 1H), 2,50 (дд, J = 10,5, 8,1 Гц, 1H). |

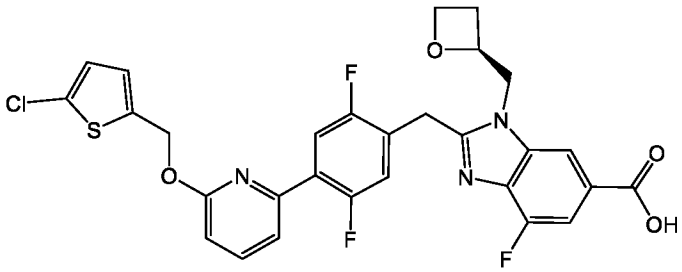
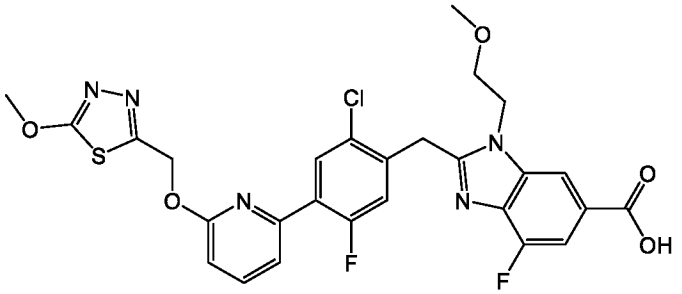
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 304 |  | 6 | 676,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,54 (с, 1H), 8,17 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,9, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,72 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,56 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,25 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 4,95 (дд, J = 15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,65 (м, 4H), 4,53 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 6H), 2,86 (дт, J = 16,4, 7,8 Гц, 1H), 2,70 – 2,48 (м, 1H). |
| 305 |  | 6 | 658,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,82 (с, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,73 (м, 3H), 7,62 – 7,49 (м, 6H), 7,36 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,26 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 3H), 4,70 (дд, J = 14,7, 8,1 Гц, 1H), 4,54 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (дт, J = 19,7, 8,1 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,65 – 2,53 (м, 1H). |

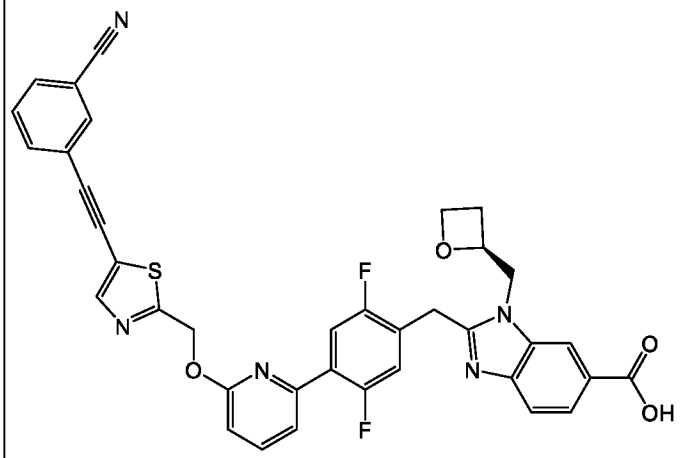
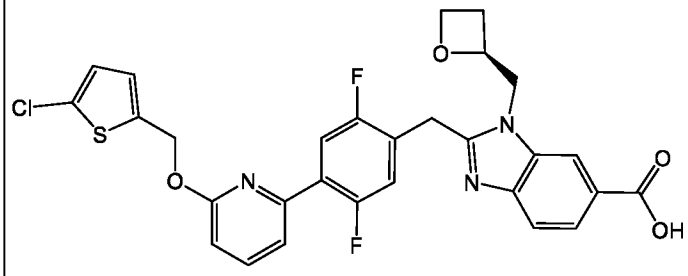
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 306 |  | 6 | 646,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,63 – 8,57 (м, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,8, 6,3 Гц, 1H), 7,86 – 7,75 (м, 3H), 7,74 – 7,52 (м, 6H), 7,39 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 5,01 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,75 (м, 2H), 4,70 (тд, J = 7,8, 6,0 Гц, 1H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,97 – 2,82 (м, 1H), 2,70 – 2,52 (м, 1H). |
| 307 |  | 1 | 590,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,3 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 3H), 4,75 – 4,63 (м, 1H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,88 (дтд, J = 11,6, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,59 (ддт, J = 11,7, 9,1, 7,2 Гц, 1H), 2,45 (тт, J = 8,3, 4,9 Гц, 1H), 1,33 – 1,19 (м, 2H), 1,07 (дт, J = 7,2, 4,5 Гц, 2H). |

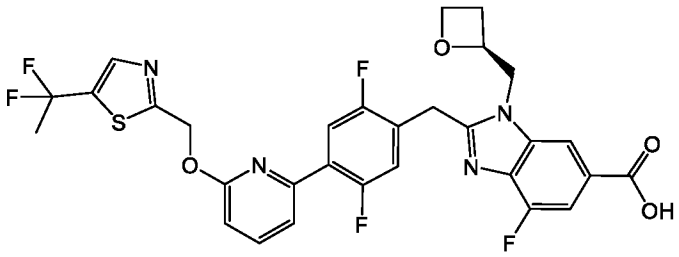
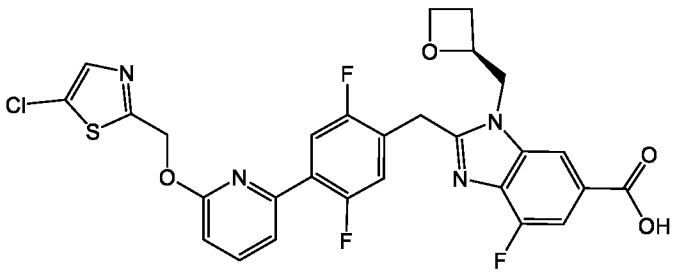
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 308 |  | 1 | 564,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,60 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,7, 6,3 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,55 (м, 1H), 7,41 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,27 (дт, J = 7,4, 3,7 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 2H), 4,74 – 4,62 (м, 1H), 4,55 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,95 – 2,80 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,59 (ддт, J = 11,6, 9,1, 7,2 Гц, 1H). |
| 309 |  | 1 | 648,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,22 – 8,10 (м, 2H), 7,91 (дд, J = 10,2, 8,2 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,57 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,61 (м, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,72 (дт, J = 16,1, 7,7 Гц, 1H), 2,37 (дд, J = 18,9, 8,9 Гц, 1H), 2,13 (т, J = 18,7 Гц, 3H). |

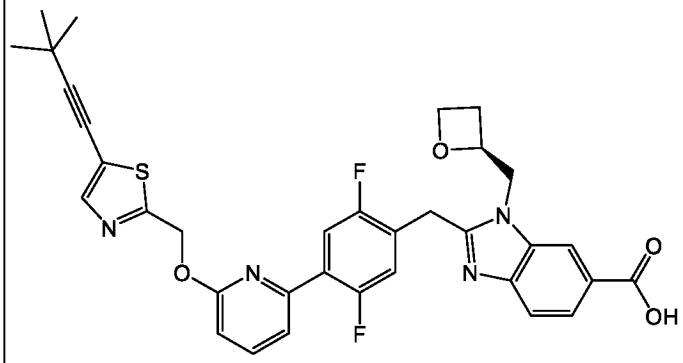
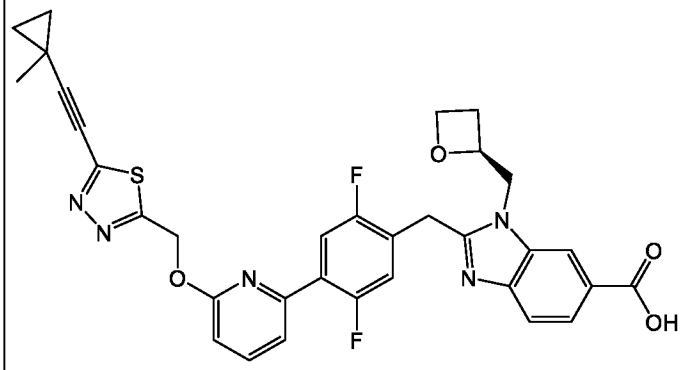
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 310 |  | 1 | 626,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91 (ддд, J = 18,4, 10,3, 7,3 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 4,52 (к, J = 16,7 Гц, 3H), 4,43 – 4,29 (м, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,37 (дд, J = 19,7, 9,7 Гц, 1H). |
| 311 |  | 1 | 620 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 3H), 7,64 – 7,57 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,72 – 4,60 (м, 1H), 4,51 (к, J = 16,9 Гц, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (к, J = 9,3, 8,3 Гц, 1H). |

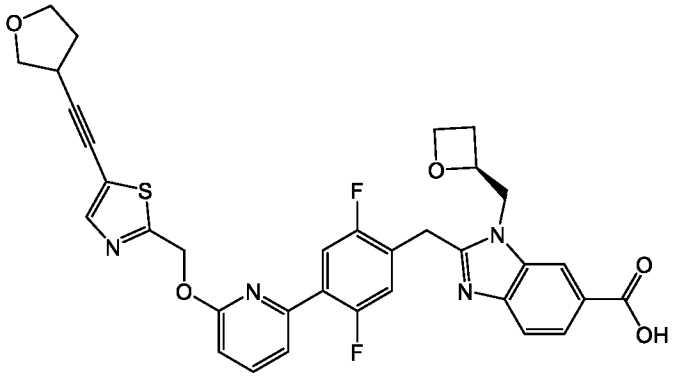
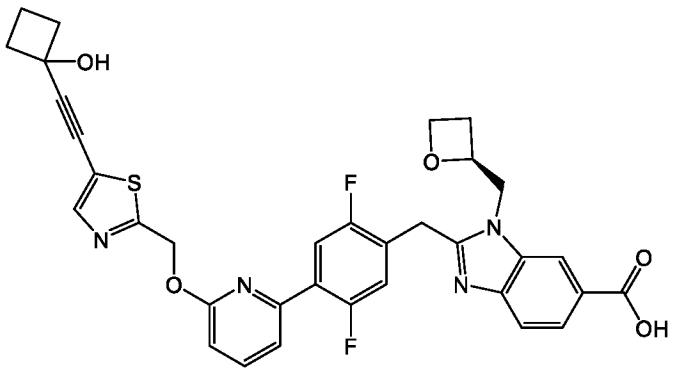
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 312 |  | 1 | 612,3 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,01 – 7,89 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,0, 3,7 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,61 – 4,43 (м, 5H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,71 (ддт, J = 13,6, 10,2, 5,1 Гц, 1H), 2,44 – 2,33 (м, 1H), 1,36 (т, J = 7,0 Гц, 3H). |
| 313 |  | 10 | 653 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) Гц, 1H), 8,01 – 7,89 (м, 2H), 7, Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,0, 3,7 Гц 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 4,61 – 4,43 (м, 5H), 4,36 (дт, J 2,71 (ддт, J = 13,6, 10,2, 5,1 Гц (м, 1H), 1,36 (т, J = 7,0 Гц, 3H) 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) Гц, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H 8,3 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 10,5, 7,56 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,97 7,0 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, J = 14,5 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 1 2,37 (дд, J = 19,2, 8,8 Гц, 1H). |

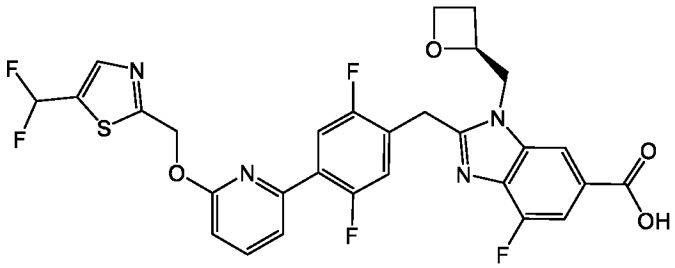
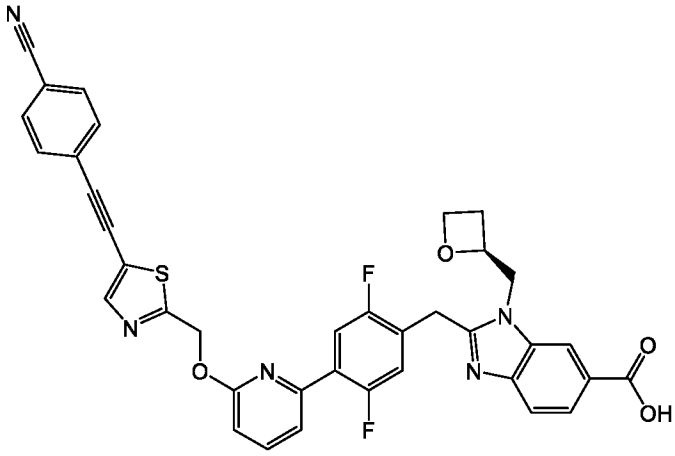
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 314 |  | 1 | 600 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,14 – 5,02 (м, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,63 (м, 1H), 4,53 (к, J = 17,0 Гц, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 6,0 Гц, 1H), 2,78 – 2,66 (м, 1H), 2,45 – 2,32 (м, 1H). |
| 315 |  | 10 | 602 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H). |

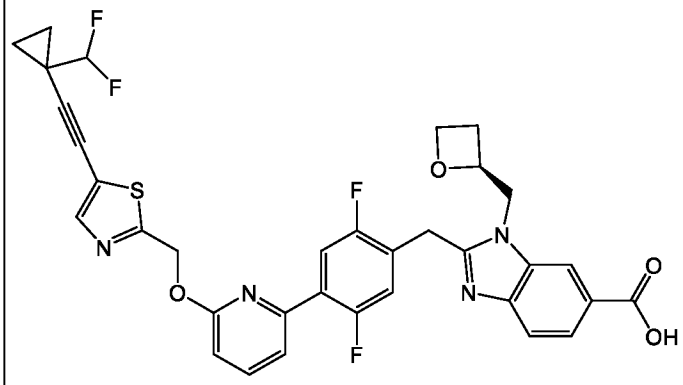
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 316 |  | 4 | 674 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,98 – 7,83 (м, 4H), 7,77 (дд, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,9, 7,2 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,55 – 4,40 (м, 3H), 4,40 – 4,27 (м, 1H), 2,77 – 2,70 (м, 1H), 2,42 – 2,31 (м, 1H). |
| 317 |  | 1 | 582,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,13 – 5,01 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,69 – 4,60 (м, 1H), 4,60 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,80 – 2,69 (м, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H). |

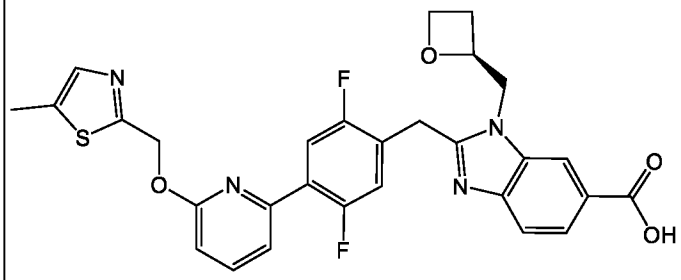
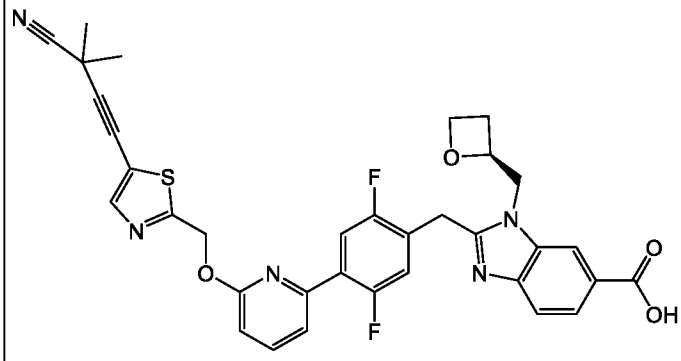
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 318 |  | 1 | 631 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,22 – 8,08 (м, 2H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 11,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,07 (тд, J = 8,0, 5,4 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,61 (м, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,80 – 2,69 (м, 1H), 2,39 (к, J = 10,1, 8,7 Гц, 1H), 2,12 (т, J = 18,7 Гц, 3H). |
| 319 |  | 1 | 601 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,09 (с, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 3H), 7,59 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 11,5, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,60 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,65 (м, 1H), 2,38 (ддт, J = 16,5, 13,3, 4,9 Гц, 1H). |

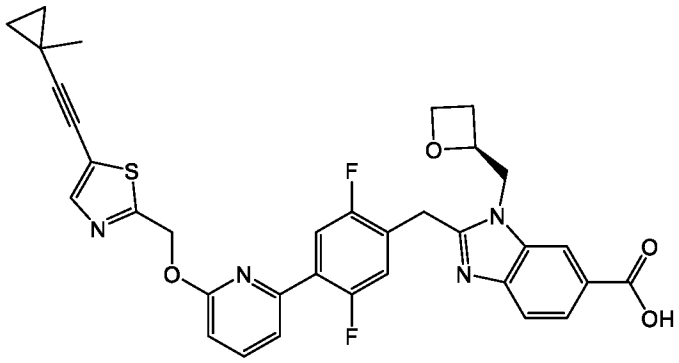
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 320 |  | 4 | 629,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,20 (с, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,89 – 7,82 (м, 2H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,50 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,07 (дд, J = 7,3, 2,7 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 15,6, 6,9 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,56 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 2,78 – 2,63 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 1H), 1,26 (с, 9H). |
| 321 |  | 4 | 628,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (с, 1H), 7,97 – 7,85 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,54 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,13 – 5,00 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,45 – 2,30 (м, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,08 (к, J = 4,2 Гц, 2H), 0,86 (к, J = 4,2 Гц, 2H). |

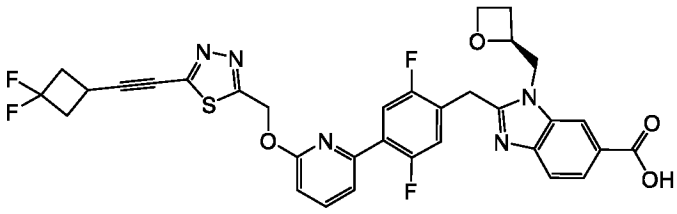
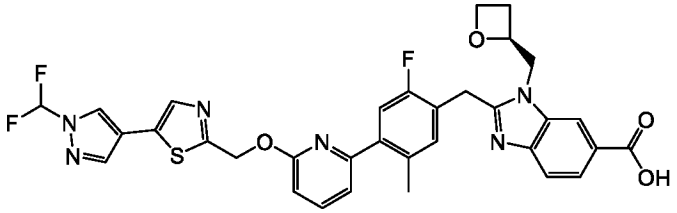
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 322 |  | 4 | 643,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,88 (м, 2H), 7,85 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,0, 6,3 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,0, 3,9 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,93 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 3,80 (тд, J = 8,1, 5,9 Гц, 1H), 3,77 – 3,67 (м, 1H), 3,57 (дд, J = 8,1, 6,5 Гц, 1H), 3,30 – 3,27 (м, 1H), 2,80 – 2,66 (м, 1H), 2,40 (тт, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 2,23 (ддт, J = 16,1, 8,2, 6,0 Гц, 1H), 1,92 (ддд, J = 11,9, 7,6, 6,0 Гц, 1H). |
| 323 |  | 4 | 643,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 8,2, 2,7 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, |

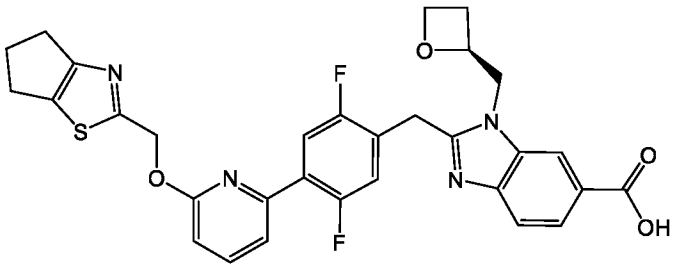
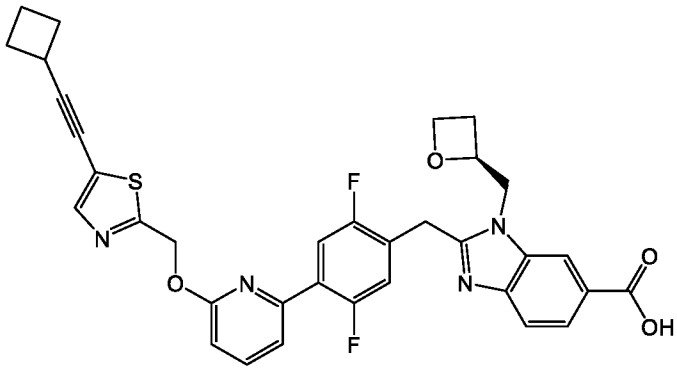
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,64 (м, 1H), 2,44 – 2,28 (м, 3H), 2,19 (кд, J = 9,2, 2,6 Гц, 2H), 1,86 – 1,63 (м, 2H). |
| 324 |  | 1 | 617 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,17 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,65 – 7,58 (м, 1H), 7,57 – 7,23 (м, 3H), 7,04 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,43 – 2,33 (м, 1H). |
| 325 |  | 4 | 674 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 – 7,89 (м, 3H), 7,86 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1H), 7,80 – 7,69 (м, 3H), 7,58 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,7, 6,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,06 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,57 – 4,39 (м, |

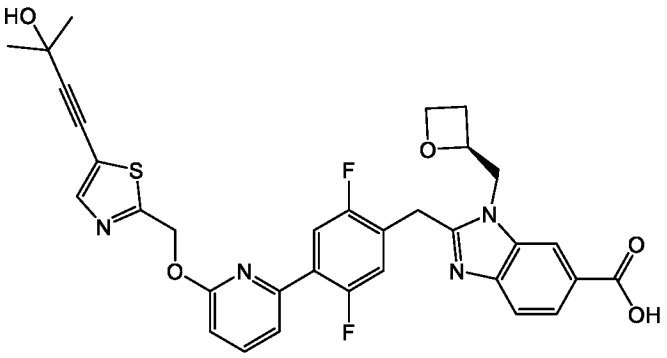
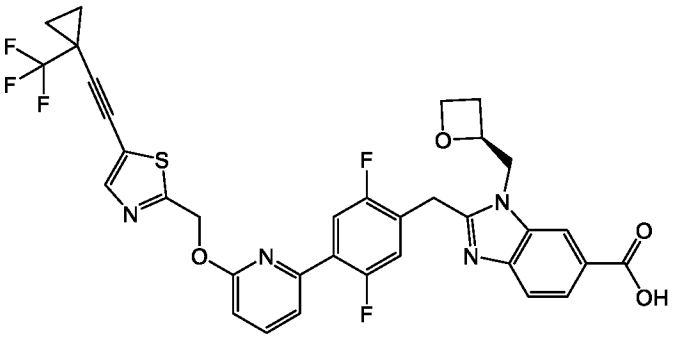
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 3H), 4,39 – 4,25 (м, 1H), 2,72 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H). |
| 326 |  | 4 | 663,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,22 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,99 – 5,59 (м, 3H), 5,11 – 5,01 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,73 (к, J = 7,7 Гц, 1H), 2,40 (к, J = 9,4, 8,5 Гц, 1H), 1,23 (дт, J = 5,9, 2,8 Гц, 4H). |

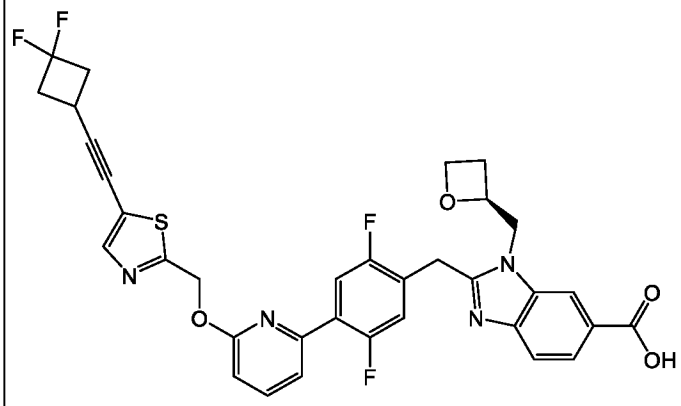
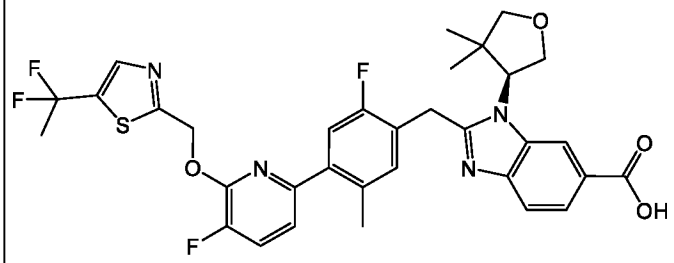
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 327 |  | 1 | 563 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (с, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,67 (м, 1H), 2,46 – 2,31 (м, 4H). |
| 328 |  | 4 | 640,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,63 (м, 1H), 2,46 – 2,34 (м, 1H), 1,70 (с, 6H).;1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,99 – 7,78 (м, 4H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J = |

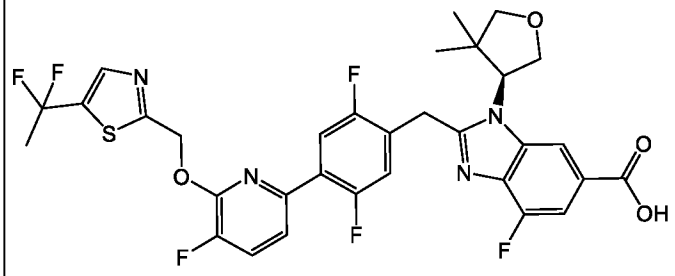
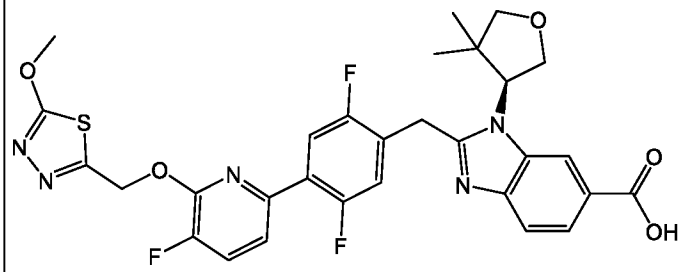
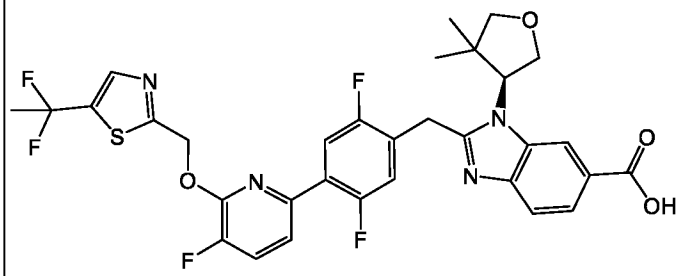
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 7,3 Гц, 1H), 7,46 – 7,33 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,07 (дт, J = 8,4, 4,3 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,4, 2,8 Гц, 1H), 4,61 – 4,44 (м, 3H), 4,37 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,72 (дк, J = 12,3, 8,9, 8,3 Гц, 1H), 2,48 – 2,34 (м, 1H), 1,39 (с, 6H). |
| 329 |  | 4 | 627,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,87 – 7,82 (м, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 9,9, 7,4 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,14 – 5,00 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,4, 2,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,45 – 2,34 (м, 1H), 1,28 (с, 3H), 0,95 (к, J = 4,0 Гц, 2H), 0,76 (к, J = 4,1 Гц, 2H). |

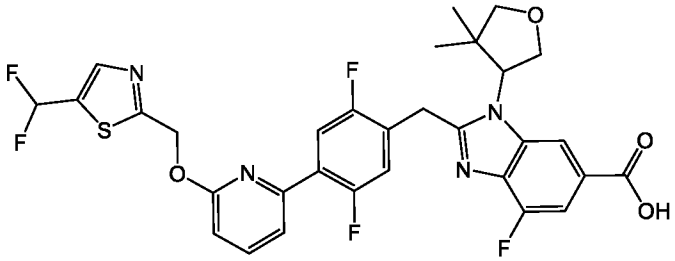
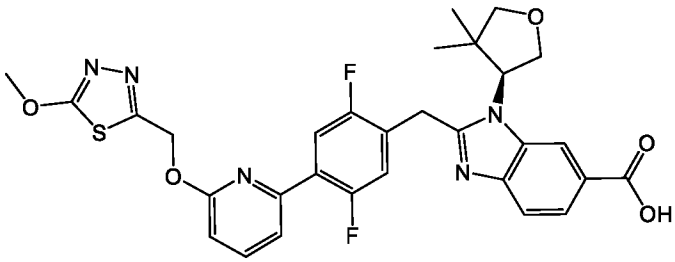
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 330 |  | 4 | 664 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (с, 1H), 7,99 – 7,83 (м, 2H), 7,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 11,6, 6,3 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 8,3, 4,1 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 15,4, 7,2 Гц, 1H), 4,62 – 4,38 (м, 4H), 4,38 – 4,29 (м, 1H), 3,06 (ддд, J = 22,9, 13,3, 9,4 Гц, 2H), 2,92 – 2,65 (м, 3H), 2,43 – 2,33 (м, 1H). |
| 331 |  | 3 | 661,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,67 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,01 – 7,66 (м, 3H), 7,58 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,35 – 7,21 (м, 3H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,05 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 4,54 – 4,28 (м, 4H), 2,77 – 2,69 (м, 1H), 2,40 (к, J = 10,3, 8,8 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H). |

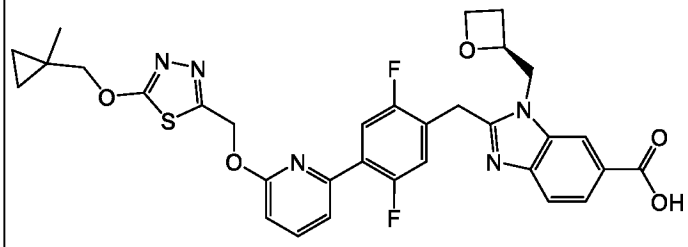
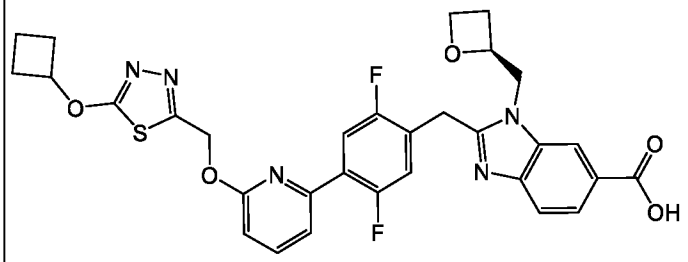
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 332 |  | 1 | 589,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,19 – 4,93 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,85 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,80 – 2,66 (м, 3H), 2,47 – 2,29 (м, 3H). |
| 333 |  | 4 | 627,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 3H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,52 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,13 – 4,99 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H), 2,28 (кт, J = 8,4, 2,9 Гц, 2H), 2,18 – 2,04 (м, 2H), 2,00 – 1,76 (м, 2H). |

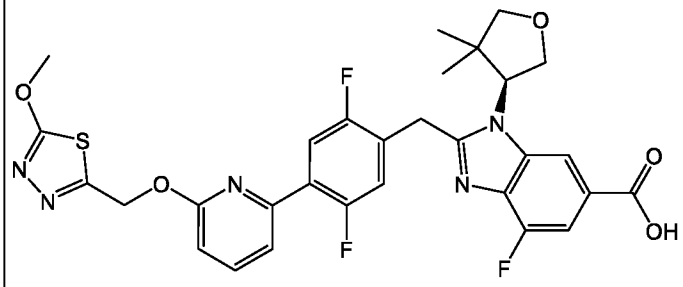
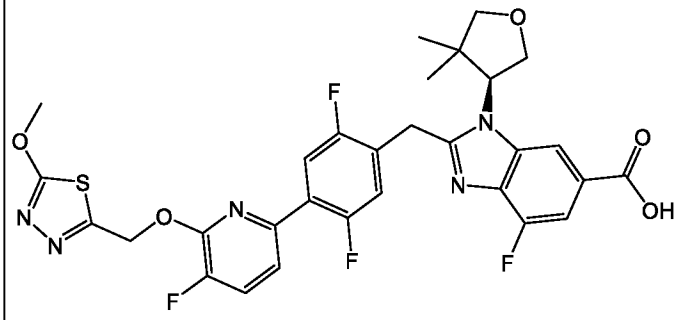
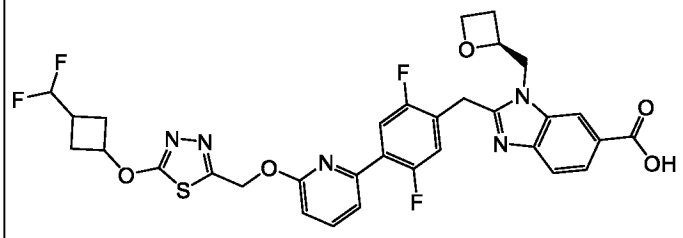
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 334 |  | 4 | 631,2 | Отчет о множестве 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,22 (с, 1H), 7,97 – 7,89 (м, 2H), 7,86 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,51 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,58 (с, 1H), 5,07 (тт, J = 7,2, 3,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,56 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,81 – 2,66 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 1H), 1,43 (с, 6H). |
| 335 |  | 4 | 681 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 6,9, 4,1 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,80 – 2,64 (м, 1H), 2,40 (дт, J = 10,7, 7,9 Гц, 1H), 1,51 – 1,33 (м, 4H). |

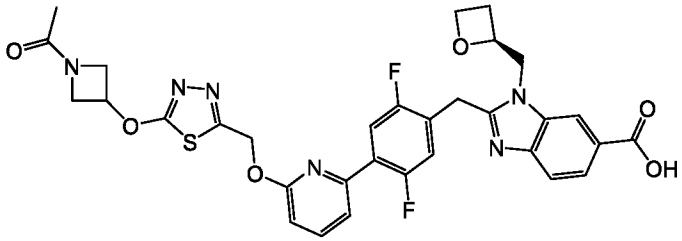
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 336 |  | 4 | 663,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,93 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,51 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 8,3, 5,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,69 – 4,58 (м, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,01 (дддд, J = 14,4, 13,0, 10,6, 9,0 Гц, 2H), 2,77 – 2,64 (м, 3H), 2,40 (к, J = 10,0, 8,7 Гц, 1H). |
| 337 |  | 10 | 655,0 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,48 (с, 1H), 8,17 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37 – 7,27 (м, 3H), 5,81 (с, 2H), 5,00 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,56 – 4,38 (м, 3H), 4,33 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 26H), 3,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 1H), 2,13 (с, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,31 (с, 3H), 0,59 (с, 3H). |

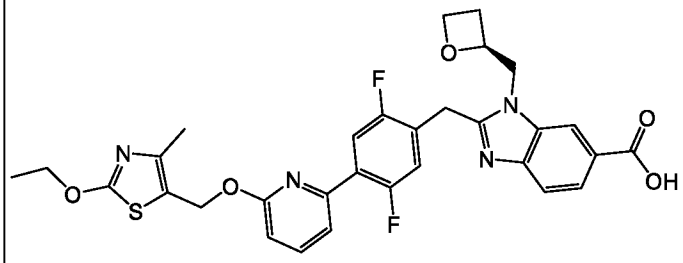
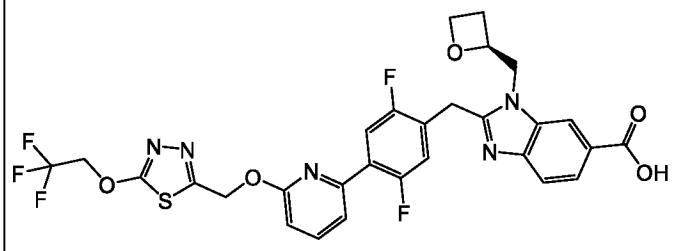
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 338 |  | 10 | 677 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,35 (с, 1H), 8,19 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,96 – 7,81 (м, 2H), 7,62 (дд, J = 7,4, 2,7 Гц, 1H), 7,56 – 7,43 (м, 2H), 5,92 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,59 – 4,48 (м, 2H), 4,47 – 4,35 (м, 2H), 3,91 (с, 33H), 3,74 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 2,25 – 2,01 (м, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,61 (с, 3H). |
| 339 |  | 10 | 625,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 8,2, 3,2 Гц, 2H), 7,47 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 2H), 4,44 (дд, J = 11,1, 6,8 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,81 – 3,70 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |
| 340 |  | 10 | 658,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,19 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,96 – 7,76 (м, 3H), 7,62 (дд, J = 8,4, 2,9 Гц, 2H), 7,46 (дд, J = 11,4, 6,2 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 2H), 4,48 – 4,33 (м, 2H), 3,81 – 3,70 (м, 2H), 2,18 (с, 1H), 2,13 (с, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,33 |

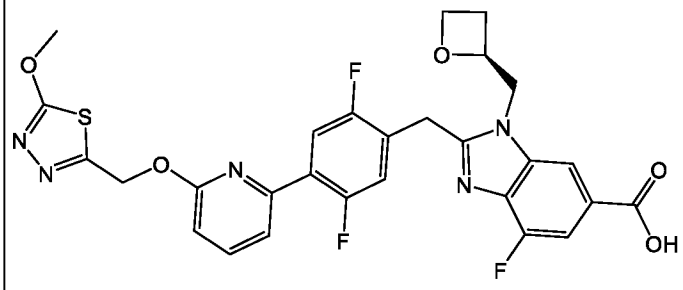
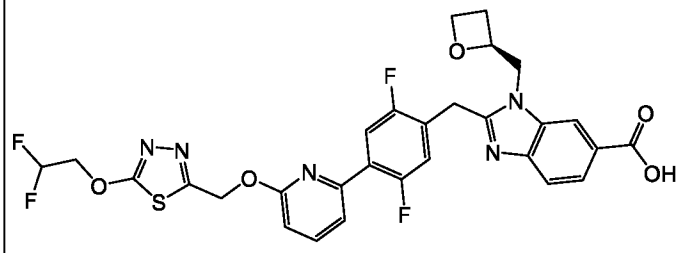
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |
| 341 |  | 10 | 644,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,35 (с, 1H), 8,17 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,99 – 7,84 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,56 – 7,38 (м, 3H), 7,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,48 (м, 2H), 4,47 – 4,35 (м, 2H), 3,75 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,61 (с, 3H). |
| 342 |  | 10 | 608,0 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,01 – 7,89 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,57 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 2H), 4,48 – 4,34 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,82 – 3,70 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,36 – 1,22 (м, 1H), 0,60 (с, 3H). |

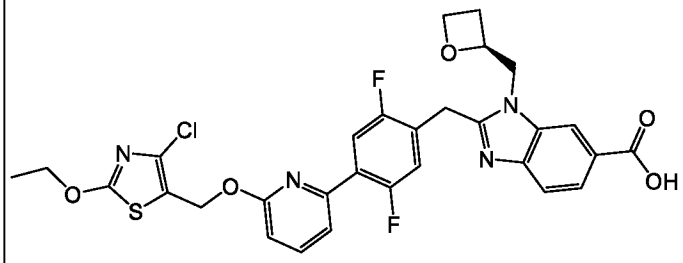
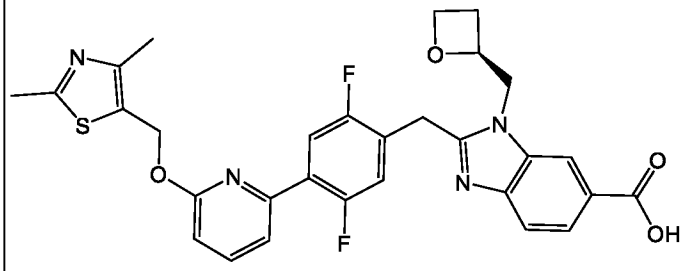
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 343 |  | 10 | 634,3 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 2H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 9,5, 6,1 Гц, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,07 (тт, J = 7,1, 3,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,30 (с, 2H), 2,72 (с, 1H), 2,40 (ддд, J = 11,4, 8,9, 5,6 Гц, 1H), 1,24 (с, 1H). |
| 344 |  | 10 | 620,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,97 – 7,88 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,19 – 5,04 (м, 2H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,30 (с, 1H), 2,73 (дт, J = 11,6, 7,7 Гц, 1H), 2,40 (ддт, J = 9,4, 7,3, 5,0 Гц, 3H), 2,22 – 2,07 (м, 2H), 1,78 (к, J = 10,3 Гц, 1H), 1,68 – 1,52 (м, 1H), 1,24 (с, 1H). |

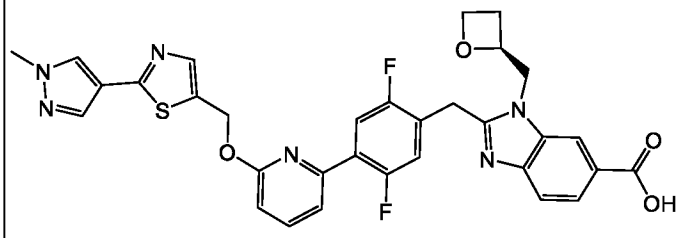
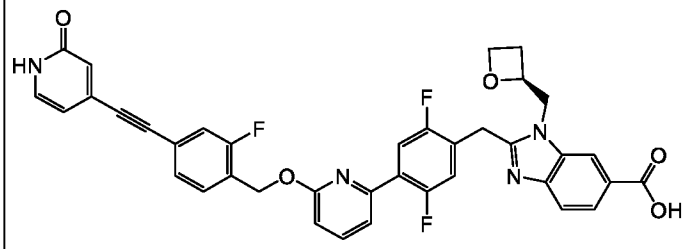
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 345 |  | 10 | 626,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,36 (с, 1H), 8,05 – 7,88 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J = 17,4, 11,3, 3,7 Гц, 2H), 6,99 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,60 – 4,49 (м, 2H), 4,48 – 4,37 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,75 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |
| 346 |  | 10 | 644 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,11 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,99 – 7,86 (м, 2H), 7,63 (дт, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,56 – 7,44 (м, 2H), 5,84 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,49 (м, 2H), 4,48 – 4,36 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,61 (с, 3H). |
| 347 |  | 10 | 670 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,77 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 – 7,88 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,29 – 5,86 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,20 – 5,05 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (м, 1H), 2,55 (дд, J |

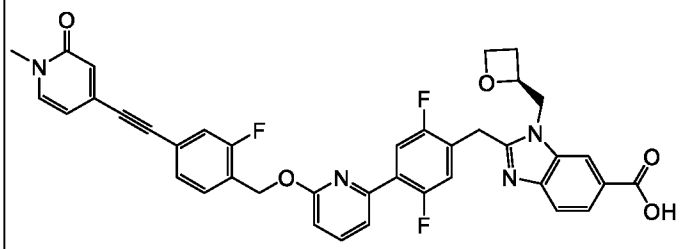
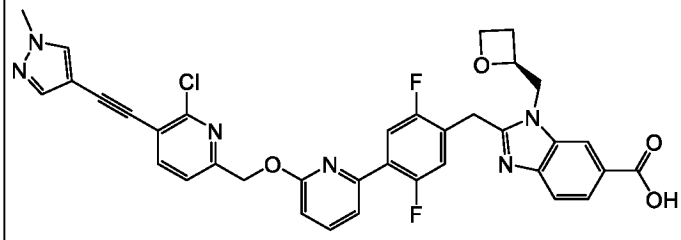
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | = 7,2, 2,4 Гц, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,20 – 2,11 (м, 2H). |
| 348 |  | 10 | 663,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,78 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99 – 7,89 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,45 (дт, J = 6,5, 3,0 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,41 (м, 4H), 4,36 (дт, J = 8,8, 5,9 Гц, 1H), 4,23 (т, J = 9,4 Гц, 2H), 3,92 – 3,85 (м, 1H), 2,72 (с, 1H), 2,39 (с, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,24 (с, 1H), 0,94 (д, J = 6,7 Гц, 1H). |

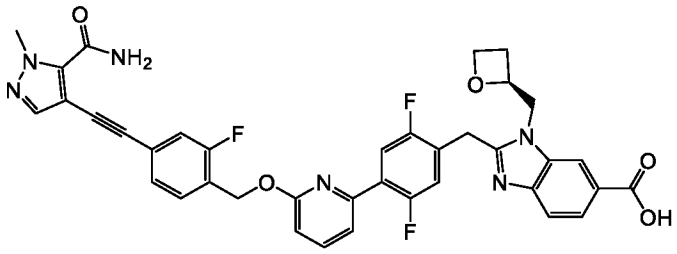
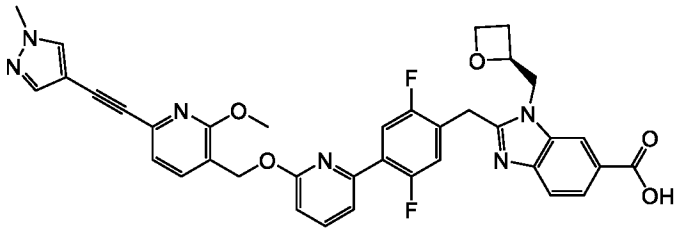
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 349 |  | 10 | 607,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 0H), 7,95 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J = 8,4, 4,2, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,4, 5,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,33 – 7,15 (м, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 8,4, 5,8 Гц, 2H), 4,74 (тд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 2H), 4,55 – 4,47 (м, 3H), 4,46 – 4,38 (м, 1H), 4,34 (к, J = 7,1 Гц, 3H), 2,72 (дт, J = 16,1, 7,5 Гц, 1H), 2,38 (тд, J = 15,1, 6,4 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,31 (т, J = 7,0 Гц, 3H). |
| 350 |  | 10 | 648,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,80 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,89 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,24 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,82 – 2,60 (м, |

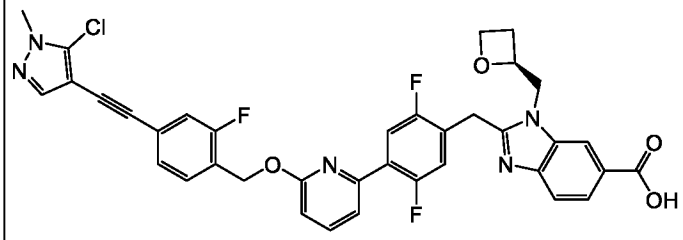
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1H), 2,40 (к, J = 9,0 Гц, 1H). |
| 351 |  | 10 | 598,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,11 (с, 1H), 8,03 – 7,87 (м, 2H), 7,59 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,07 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,76 (с, 1H), 4,70 – 4,42 (м, 4H), 4,41 – 4,29 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,68 (с, 1H), 2,34 (д, J = 1,9 Гц, 1H). |
| 352 |  | 10 | 630,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,76 (с, 1H), 8,25 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,88 (м, 2H), 7,78 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,56 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,42 (тт, J = 53,8, 3,1 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,11 – 5,02 (м, 1H), 4,85 – 4,71 (м, 3H), 4,62 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (м, 3H), 4,40 – 4,30 (м, 1H), 2,76 – 2,65 (м, 1H), 2,42 – 2,30 (м, 1H). |

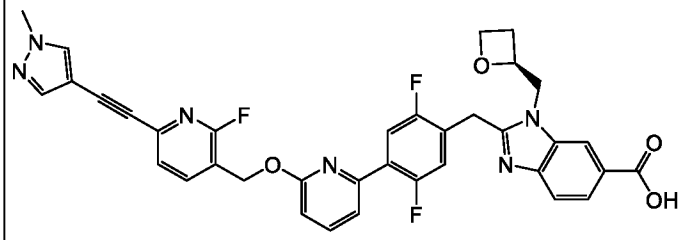
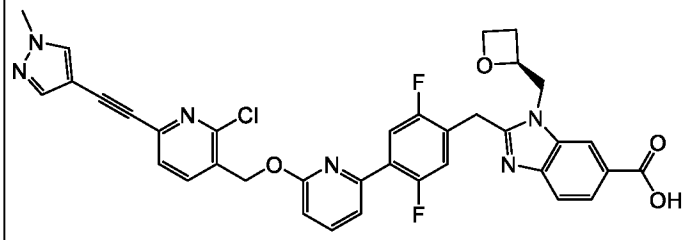
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 353 |  | 10 | 627 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,27 (дд, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,74 (м, 2H), 7,65 – 7,52 (м, 2H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 7,34 – 7,14 (м, 1H), 6,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,06 (дкд, J = 13,5, 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (тд, J = 15,3, 7,1 Гц, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 1H), 4,55 – 4,29 (м, 5H), 2,78 – 2,67 (м, 1H), 2,39 (дк, J = 10,8, 7,5 Гц, 1H), 1,32 (т, J = 7,0 Гц, 2H). |
| 354 |  | 1 | 577,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,86 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,0, 2,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,5, 7,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,5, 2,8 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,59 – 4,47 (м, 1H), 4,46 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,73 (ддд, J = 11,5, 8,4, 6,2 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,46 – 2,38 (м, 1H), 2,37 (с, 3H). |

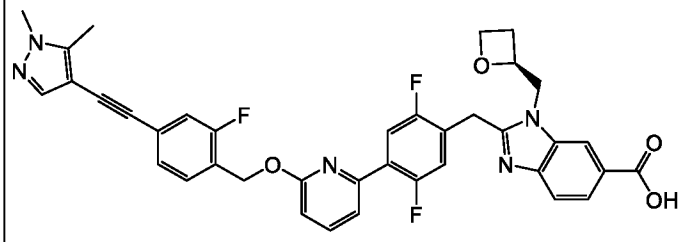
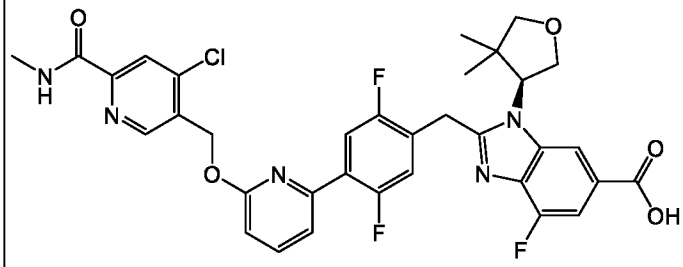
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 355 |  | 3 | 629,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,85 (м, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 17,7, 7,8 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 15,8 Гц, 3H), 5,08 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,59 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,72 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 2,40 (к, J = 8,7 Гц, 1H), 1,36 – 1,22 (м, 3H). |
| 356 |  | 6 | 677,3 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 2H), 7,68 – 7,58 (м, 2H), 7,58 – 7,49 (м, 2H), 7,47 – 7,44 (м, 1H), 7,41 (тд, J = 11,6, 5,3 Гц, 2H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,58 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 2,77 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (т, J = 9,9 Гц, 1H). |

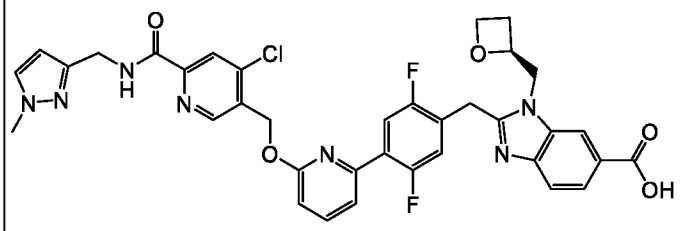
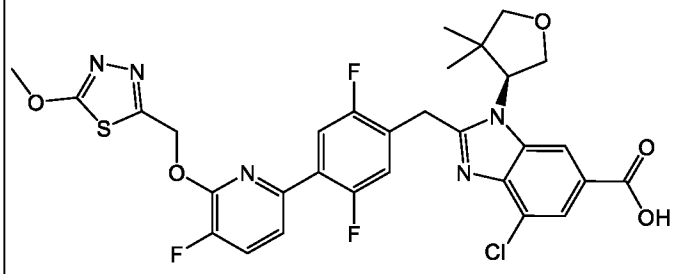
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 357 |  | 6 | 691,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,28 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 7,80 – 7,77 (м, 1H), 7,75 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,67 – 7,60 (м, 2H), 7,55 – 7,50 (м, 2H), 7,45 (дд, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,30 (дд, J = 7,0, 1,9 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,59 (м, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,42 – 4,29 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 2,72 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 2,45 – 2,29 (м, 1H). |
| 358 |  | 6 | 681,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 7,7, 4,7 Гц, 2H), 7,36 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,06 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,72 (д, J = 9,7 Гц, 1H), |

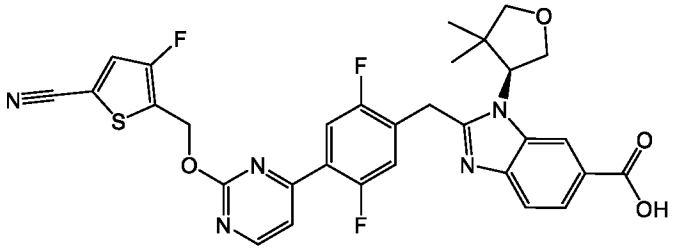
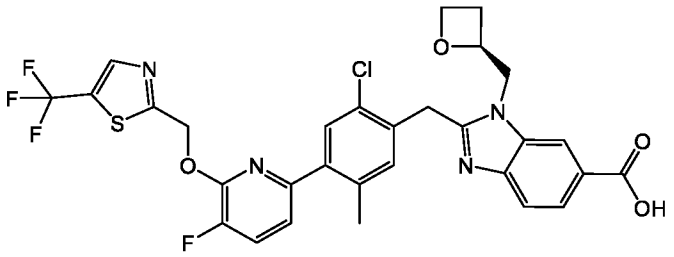
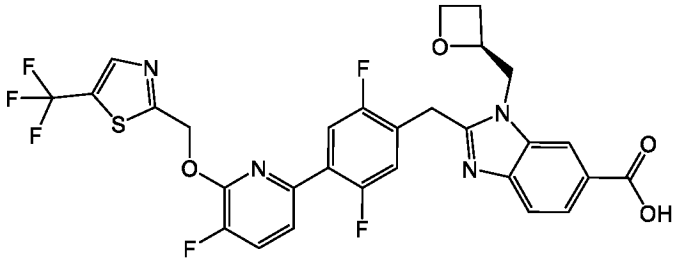
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 2,39 (к, J = 10,1, 9,0 Гц, 1H). |
| 359 |  | 6 | 707,3 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,78 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63 – 7,58 (м, 2H), 7,56 – 7,49 (м, 1H), 7,44 (дд, J = 10,7, 1,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,35 (м, 2H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,2 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,56 – 4,41 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,77 – 2,68 (м, 1H), 2,39 (т, J = 10,0 Гц, 1H). |
| 360 |  | 6 | 677,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,73 (м, 4H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), |

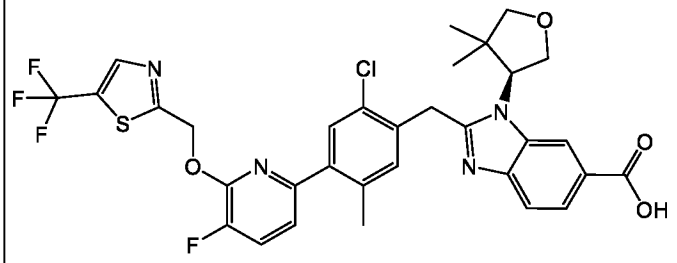
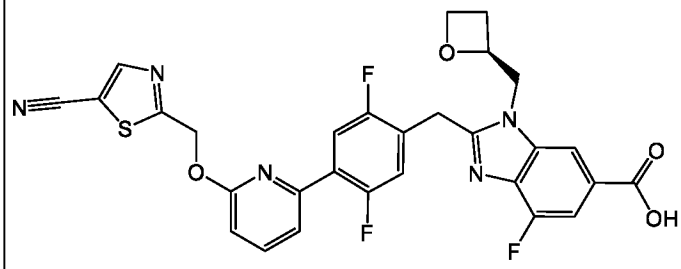
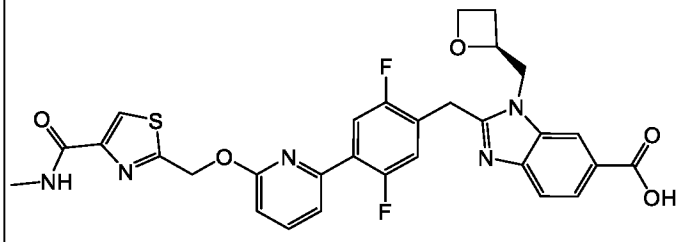
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 5,12 – 5,02 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,55 (м, 1H), 4,55 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,72 (дд, J = 12,2, 5,9 Гц, 1H), 2,39 (т, J = 9,9 Гц, 1H). |
| 361 |  | 6 | 698,3 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,84 – 7,77 (м, 2H), 7,60 (дд, J = 9,6, 8,2 Гц, 2H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,46 – 7,33 (м, 3H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,08 (дд, J = 9,3, 6,6 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,43 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,72 (дт, J = 9,9, 7,0 Гц, 1H), 2,39 (ддд, J = 17,3, 8,9, 7,1 Гц, 1H). |

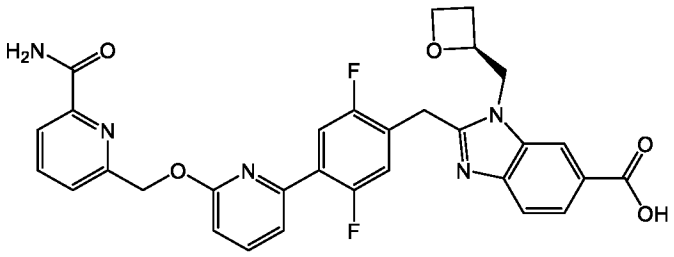
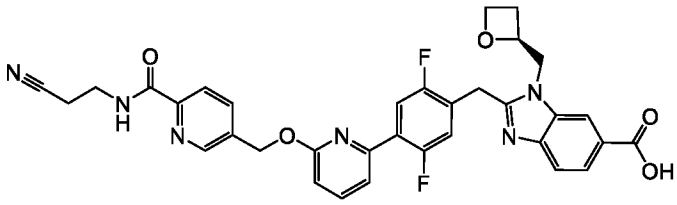
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 362 |  | 6 | 665,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (дд, J = 9,8, 7,6 Гц, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 – 7,74 (м, 3H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дт, J = 7,5, 1,8 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,60 (м, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,73 (к, J = 8,1 Гц, 1H), 2,41 (к, J = 9,9, 8,9 Гц, 1H). |
| 363 |  | 6 | 681,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,02 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 – 7,74 (м, 3H), 7,67 – 7,59 (м, 3H), 7,59 – 7,52 (м, 1H), 7,39 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,13 – 5,03 (м, 1H), 4,77 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 4,56 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,72 (дк, J = 13,0, 6,7, 5,9 Гц, 1H), 2,43 – 2,31 (м, 1H). |

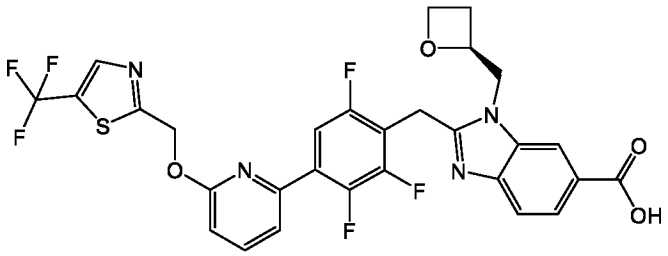
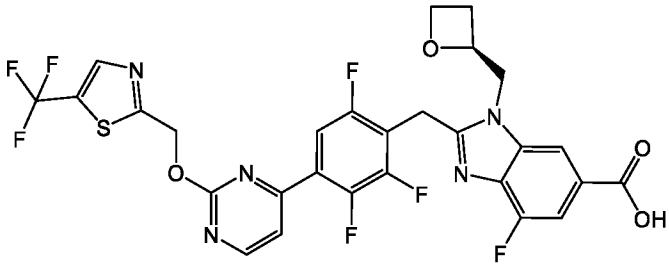
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 364 |  | 6 | 678,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 2H), 7,62 – 7,54 (м, 4H), 7,51 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 11,3, 6,3 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,06 (дт, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дд, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,76 – 2,69 (м, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,35 (с, 3H). |
| 365 |  | 10 | 680,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,61 – 7,54 (м, 1H), 7,54 – 7,49 (м, 1H), 7,47 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,48 (м, 2H), 4,46 – 4,34 (м, 2H), 3,74 (к, J = 8,7 Гц, 1H), 2,81 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |

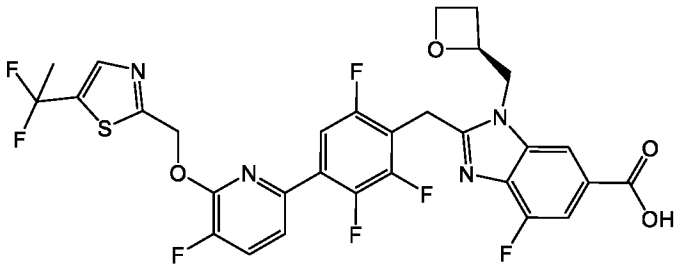
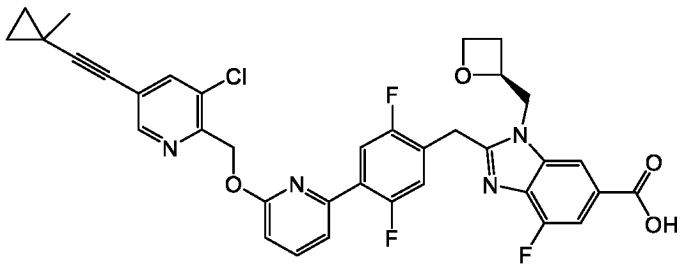
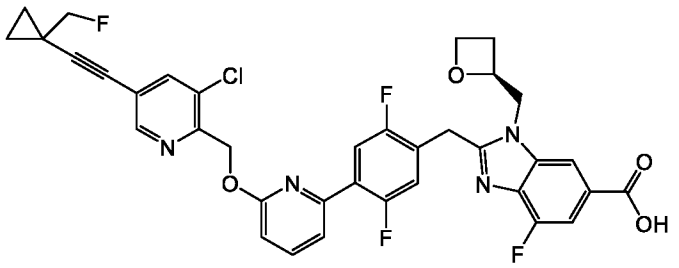
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 366 |  | 10 | 714,3 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,08 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 1H), 7,82 – 7,73 (м, 2H), 7,64 – 7,48 (м, 3H), 7,38 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,11 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,06 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 15,6, 6,9 Гц, 1H), 4,67 – 4,53 (м, 1H), 4,53 – 4,45 (м, 2H), 4,42 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,35 (дд, J = 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,72 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 2,44 – 2,32 (м, 1H), 1,23 (с, 2H). |
| 367 |  | 18 | 660,0 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (с, 1H), 7,99 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 1H), 7,75 – 7,55 (м, 2H), 7,23 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 5,80 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 4,92 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,69 – 4,35 (м, 4H), 4,17 (с, 3H), 3,93 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H), 0,62 (с, 3H). |

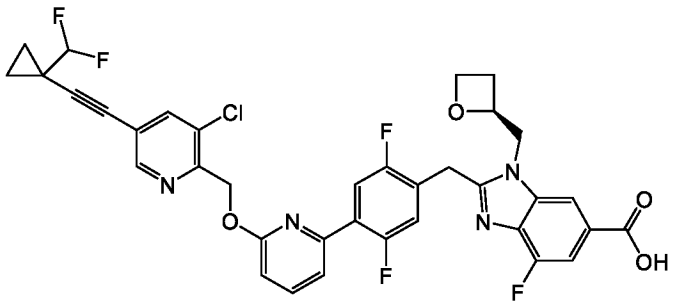
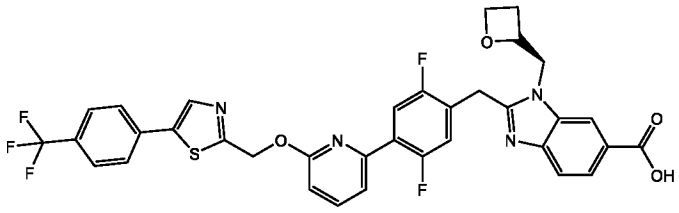
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$Н ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 368 |  | 31 | 632,7 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,52 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 8,14 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1Н), 7,87 – 7,80 (м, 0Н), 7,80 – 7,66 (м, 3Н), 5,82 (с, 2Н), 4,75 (д, J = 2,8 Гц, 4Н), 4,30 (с, 1Н), 4,18 (д, J = 2,0 Гц, 3Н), 1,10 – 1,01 (м, 2Н), 0,93 – 0,86 (м, 2Н). |
| 369 |  | 18 | 647,1 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,31 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 8,23 (к, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,72 – 7,62 (м, 2Н), 7,49 (с, 1Н), 7,22 (дд, J = 8,1, 2,8 Гц, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 5,83 (с, 2Н), 5,17 (кд, J = 7,1, 2,5 Гц, 1Н), 4,60 – 4,36 (м, 3Н), 3,00 – 2,67 (м, 1Н), 2,63 – 2,45 (м, 1Н), 2,25 (с, 3Н). |
| 370 |  | 18 | 634,6 | 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,34 – 8,22 (м, 2Н), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,81 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1Н), 7,75 – 7,59 (м, 3Н), 7,20 (дд, J = 11,6, 5,9 Гц, 1Н), 5,93 (с, 2Н), 5,20 (д, J = 8,9 Гц, 1Н), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1Н), 4,70 – 4,50 (м, 3Н), 4,49 – 4,34 (м, 1Н), 2,80 (с, 1Н), 2,50 (т, J = 9,3 Гц, 1Н). |

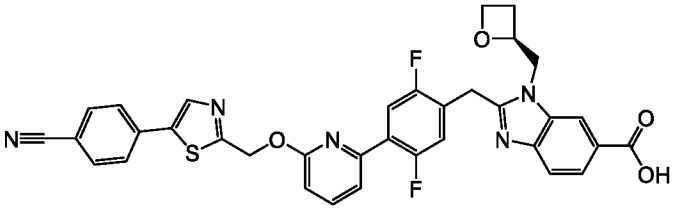
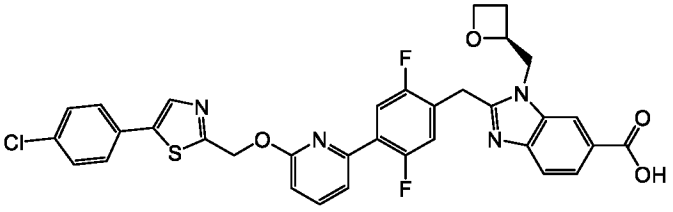
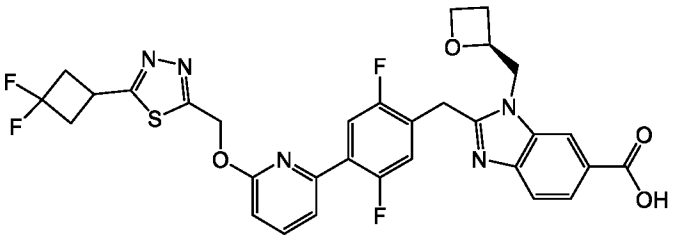
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 371 |  | 18 | 674,4 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 – 8,45 (м, 2H), 7,91 (дд, J = 10,3, 8,1 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 2H), 5,87 (с, 2H), 5,00 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,46 (м, 2H), 4,46 – 4,32 (м, 2H), 3,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,65 (с, 3H). |
| 372 |  | 32 | 592 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,42 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,93 – 7,75 (м, 2H), 7,72 – 7,55 (м, 2H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,26 – 5,05 (м, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 7,0 Гц, 1H), 4,68 – 4,34 (м, 6H), 2,92 – 2,70 (м, 1H), 2,48 (дд, J = 11,4, 8,8 Гц, 1H). |
| 373 |  | 18 | 606,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,53 (с, 1H), 8,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,99 (дт, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,0, 5,8 Гц, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,29 – 5,11 (м, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,33 (м, 6H), 2,93 |

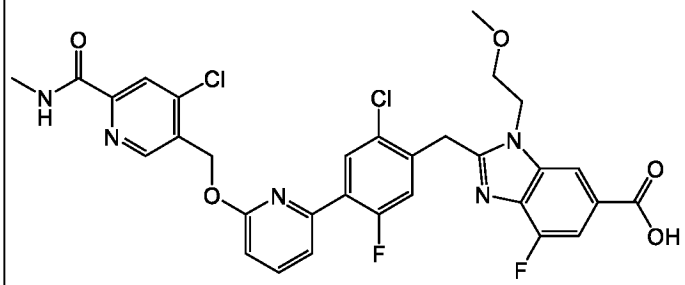
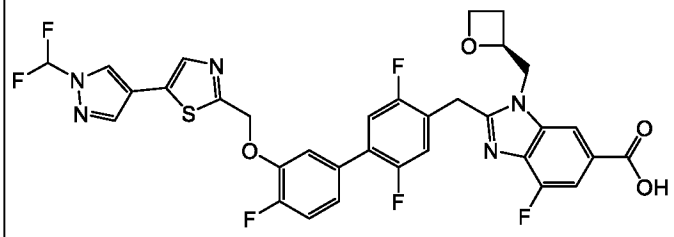
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | (д, J = 4,7 Гц, 3H), 2,85 – 2,69 (м, 1H), 2,60 – 2,40 (м, 1H). |
| 374 |  | 1 | 586,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,30 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,01 – 7,90 (м, 2H), 7,82 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74 – 7,60 (м, 3H), 7,56 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,29 – 5,09 (м, 1H), 4,71 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,67 – 4,37 (м, 5H), 2,86 – 2,63 (м, 1H), 2,49 (т, J = 9,8 Гц, 1H). |
| 375 |  | 18 | 639,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,79 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,19 – 8,03 (м, 2H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,85 – 7,74 (м, 2H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,26 – 5,05 (м, 1H), 4,73 (дд, J = 15,7, 6,9 Гц, 1H), 4,69 – 4,34 (м, 5H), 3,69 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,80 (т, J = 6,7 |

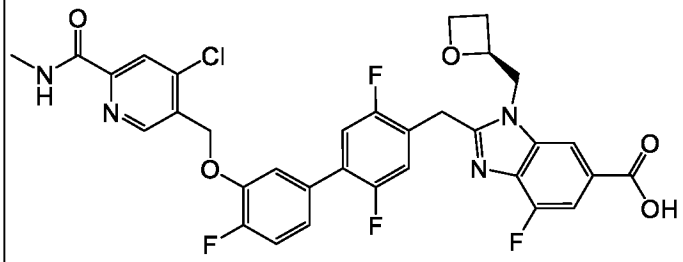
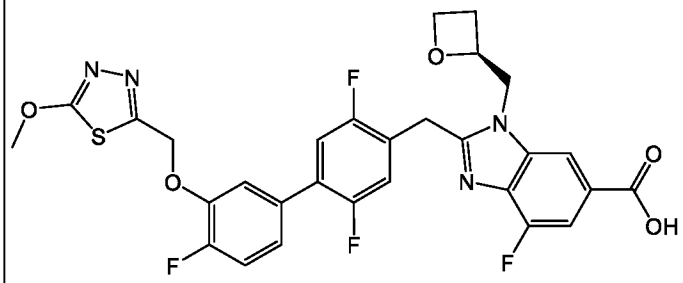
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Гц, 3H), 2,57 – 2,42 (м, 1H). |
| 376 |  | 10 | 653,19 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,99 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 25,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,88 – 4,23 (м, 5H), 2,74 (с, 1H), 2,38 (с, 1H). |
| 377 |  | 10 | 654,14 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,88 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,86 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,13 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,99 – 4,25 (м, 5H), 2,71 (д, J = 27,8 Гц, 1H), 2,42 – 2,25 (м, 1H). |

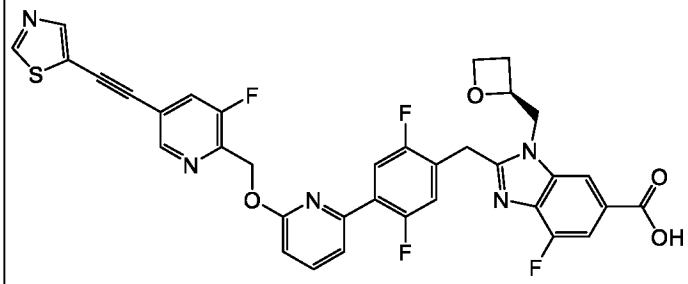
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$Н ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 378 |  | 10 | 667,07 | 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,19 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,02 – 7,91 (м, 1Н), 7,83 – 7,60 (м, 1Н), 7,49 (д, J = 10,6 Гц, 1Н), 5,92 (с, 2Н), 5,12 (с, 1Н), 4,95 – 4,21 (м, 5Н), 2,55 (с, 1Н), 2,33 (с, 1Н), 2,13 (т, J = 18,7 Гц, 3Н). |
| 379 |  | 2 | 673,39 | 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,39 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,99 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,87 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,78 (т, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,74 – 7,61 (м, 2Н), 7,53 (д, J = 7,4 Гц, 1Н), 7,11 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1Н), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,66 (с, 2Н), 5,18 (д, J = 6,7 Гц, 1Н), 4,73 – 4,38 (м, 7Н), 2,78 (п, J = 7,5 Гц, 1Н), 2,55 – 2,43 (м, 1Н). |
| 380 |  | 2 | 691,9 | 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,92 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,79 (т, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,76 – 7,61 (м, 2Н), 7,54 (д, J = 7,5 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 1Н), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,67 (с, 2Н), 5,17 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 4,77 – 4,25 (м, 7Н), 2,78 (т, J = 9,4 Гц, 1Н), 2,48 (п, J = 8,0 Гц, 1Н). |

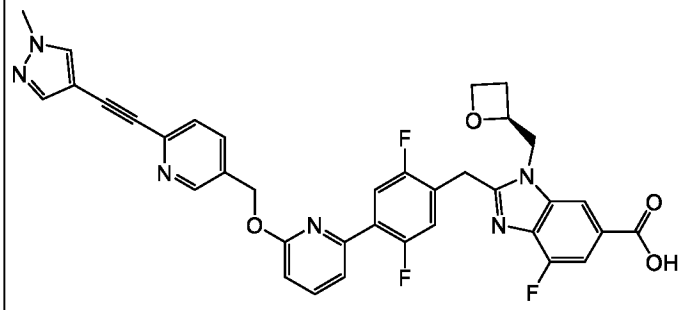
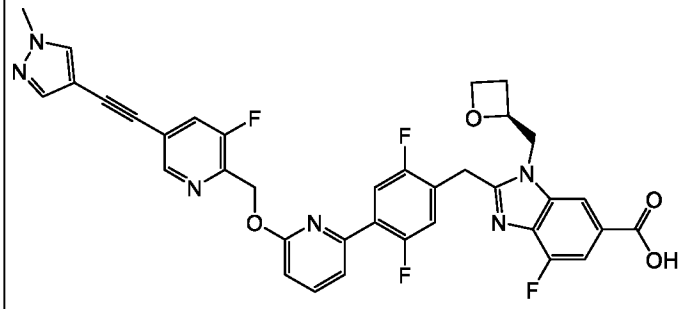
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 381 |  | 2 | 709,339 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,96 – 7,78 (м, 2H), 7,65 (дд, J = 10,6, 6,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,76 – 4,27 (м, 5H). |
| 382 |  | 3 | 693 | 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18 (д, J = 16,9 Гц, 2H), 7,96 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 1H), 7,86 – 7,78 (м, 3H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,21 (дт, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 4,74 – 4,53 (м, 4H), 4,51 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,48 – 4,36 (м, 1H), 2,78 (дт, J = 16,1, 7,7 Гц, 1H), 2,50 (к, J = 9,5, 8,7 Гц, 1H). |

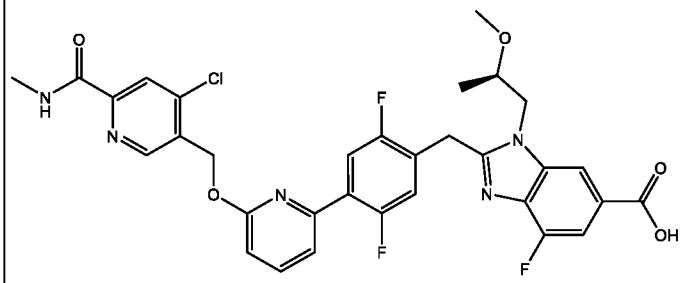
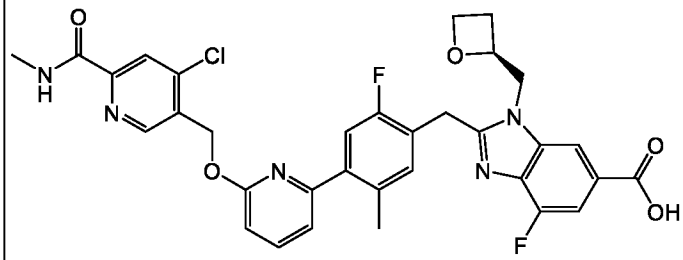
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 383 |  | 3 | 650,2 | 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,74 (м, 6H), 7,59 (дд, J = 13,8, 7,9 Гц, 2H), 7,14 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,30 – 5,10 (м, 1H), 4,77 – 4,36 (м, 7H), 2,78 (дк, J = 14,5, 7,6 Гц, 1H), 2,60 – 2,42 (м, 1H). |
| 384 |  | 3 | 659 | 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,69 – 7,57 (м, 4H), 7,50 – 7,34 (м, 2H), 7,18 (дд, J = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,19 (тд, J = 7,9, 5,3 Гц, 1H), 4,78 – 4,34 (м, 7H), 2,77 (дт, J = 11,4, 7,1 Гц, 1H), 2,49 (дк, J = 11,0, 7,3 Гц, 1H). |
| 385 |  | 18 | 640,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,86 (м, 2H), 7,79 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,7, 5,4 Гц, 2H), 7,40 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 |

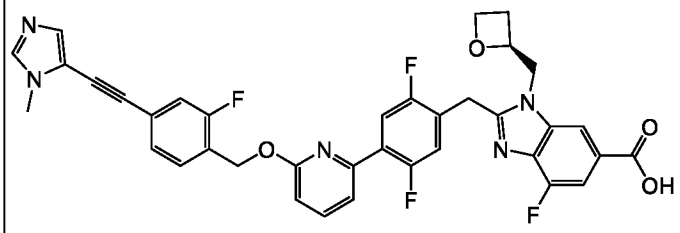
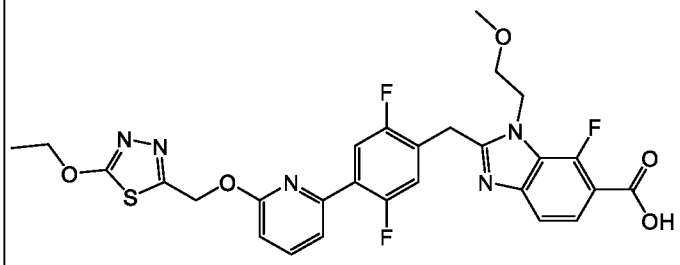
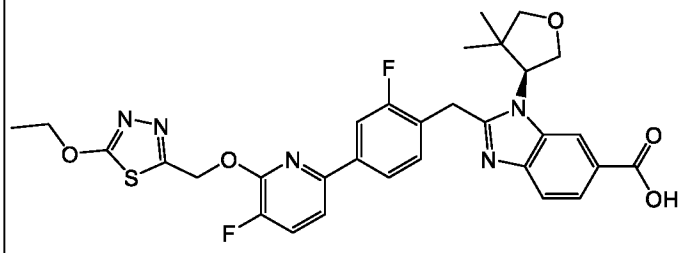
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 15,6, 2,8 Гц, 1H), 4,57 – 4,40 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,02 – 3,89 (м, 1H), 3,23 – 3,05 (м, 2H), 3,03 – 2,88 (м, 2H), 2,72 (дтд, J = 11,3, 8,3, 6,4 Гц, 1H), 2,39 (ддт, J = 11,2, 8,8, 7,0 Гц, 1H). |
| 386 |  | 18 | 656,7 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,11 – 8,06 (м, 2H), 7,98 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 – 7,48 (м, 2H), 7,44 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,63 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,81 (д, J = 4,8 Гц, 3H). |
| 387 |  | 7 | 700,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,74 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,84 (т, J = 59,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,57 – 7,48 (м, 2H), 7,46 – 7,34 (м, 2H), 7,31 – 7,20 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,11 – 5,02 (м, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,41 – 4,32 (м, 1H), 2,72 (ддт, J = 15,8, 12,4, 6,0 Гц, |

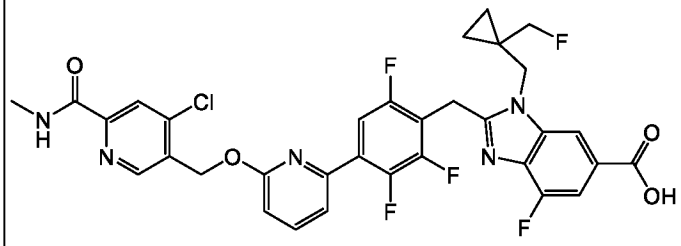
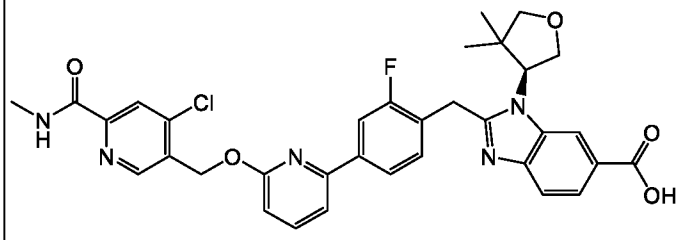
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1H), 2,47 – 2,31 (м, 1H). |
| 388 |  | 18 | 669,8 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,91 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,69 – 7,58 (м, 1H), 7,58 – 7,47 (м, 2H), 7,46 – 7,34 (м, 2H), 7,32 – 7,22 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,61 – 4,41 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 8,9, 5,9 Гц, 1H), 2,83 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,79 – 2,67 (м, 1H), 2,45 – 2,33 (м, 1H). |
| 389 |  | 1 | 615,7 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,56 – 7,48 (м, 2H), 7,44 – 7,35 (м, 2H), 7,32 – 7,23 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,08 (кд, J = 7,1, 2,6 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), |

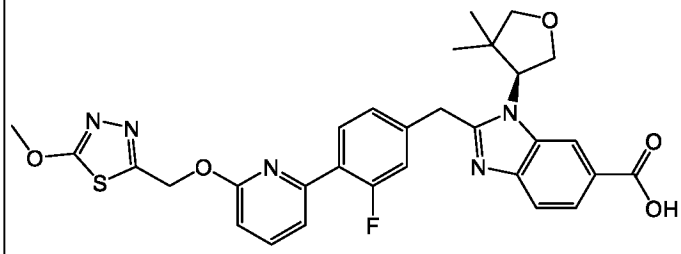
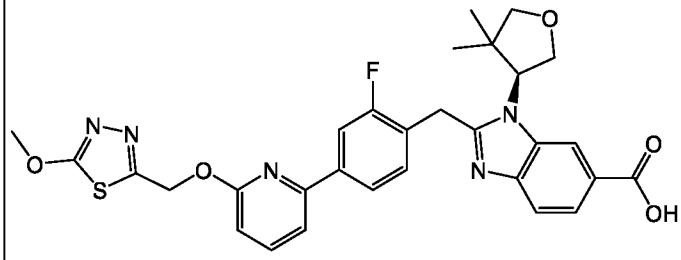
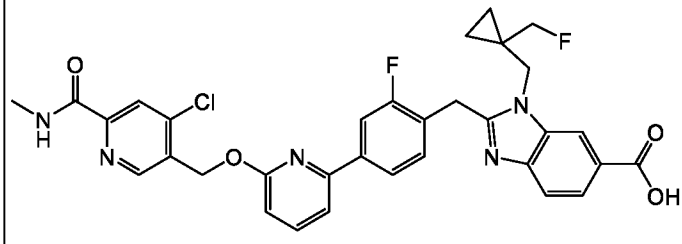
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 4,15 (с, 3H), 2,79 – 2,64 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 1H). |
| 390 |  | 6 | 686,0 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,63 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 10,4, 1,7 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 10,6, 6,5 Гц, 1H), 7,60 – 7,45 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 5,17 – 4,98 (м, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,35 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 2,71 (ддд, J = 16,8, 9,5, 4,9 Гц, 1H), 2,45 – 2,26 (м, 1H). |

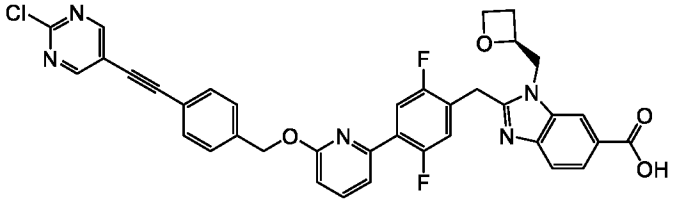
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 391 |  | 6 | 665,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,71 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,25 – 8,08 (м, 2H), 7,98 – 7,80 (м, 3H), 7,75 (с, 1H), 7,69 – 7,48 (м, 6H), 7,41 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,14 – 5,02 (м, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 15,5, 2,7 Гц, 1H), 4,61 – 4,43 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,83 – 2,62 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 1H). |
| 392 |  | 6 | 683,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (т, J = 1,4 Гц, 1H), 8,22 – 8,07 (м, 2H), 7,94 (дд, J = 10,5, 1,7 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 – 7,68 (м, 2H), 7,55 – 7,45 (м, 2H), 7,39 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,61 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 5,07 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,76 – 2,61 (м, 1H), 2,38 (ддт, J = 11,1, 8,7, 7,0 Гц, 1H). |

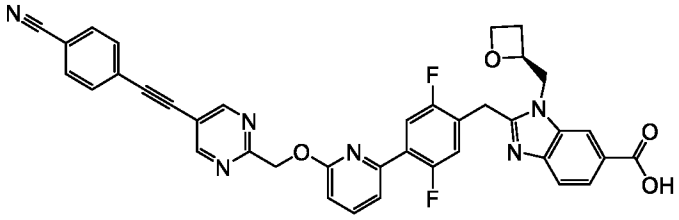
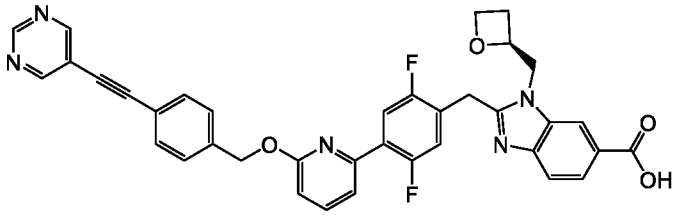
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 393 |  | 18 | 654,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (к, J = 4,9 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,12 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,62 – 7,46 (м, 2H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,54 (дд, J = 15,2, 3,1 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,37 (дд, J = 15,2, 8,8 Гц, 1H), 3,68 (ддд, J = 9,2, 6,2, 3,1 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,81 (д, J = 4,7 Гц, 3H), 1,23 (д, J = 6,1 Гц, 3H). |
| 394 |  | 18 | 648,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,15 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 11,4, 1,3 Гц, 1H), 7,37 – 7,23 (м, 3H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,06 (кд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 15,6, 2,7 Гц, 1H), 4,55 – 4,31 (м, 4H), 2,82 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,76 – 2,64 (м, 1H), 2,38 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H). |

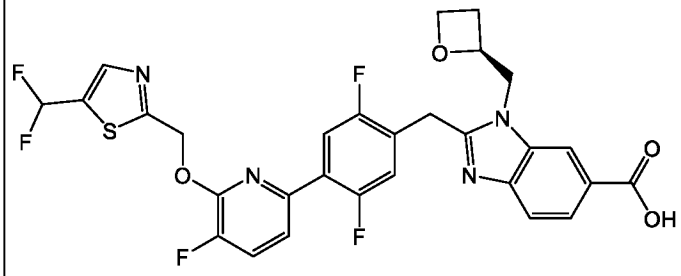
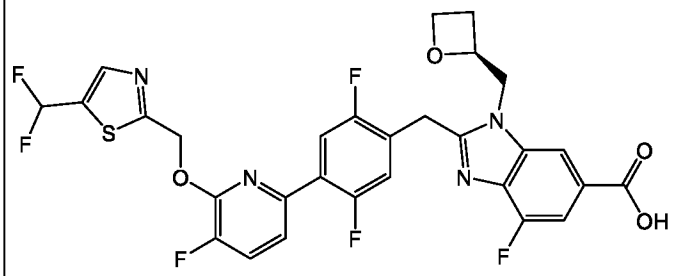
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 395 |  | 6 | 682,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,94 – 7,77 (м, 3H), 7,62 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60 – 7,46 (м, 3H), 7,46 – 7,37 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,07 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,62 (м, 1H), 4,60 – 4,43 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 6,0 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,72 (дд, J = 12,3, 6,2 Гц, 1H), 2,40 (к, J = 9,8, 8,5 Гц, 1H). |
| 396 |  | 31 | 600,6 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,05 – 7,75 (м, 3H), 7,62 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,73 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,64 – 4,49 (м, 4H), 3,84 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (дт, J = 3,3, 1,7 Гц, 3H), 1,44 (т, J = 7,1 Гц, 3H). |
| 397 |  | 1 | 622,8 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,89 (с, 1H), 8,18 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,11 – 7,90 (м, 2H), 7,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,74 – 7,62 (м, 2H), 7,56 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,12 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 25,0, 2,1 Гц, 2H), 4,61 – 4,45 (м, 3H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 8,9 |

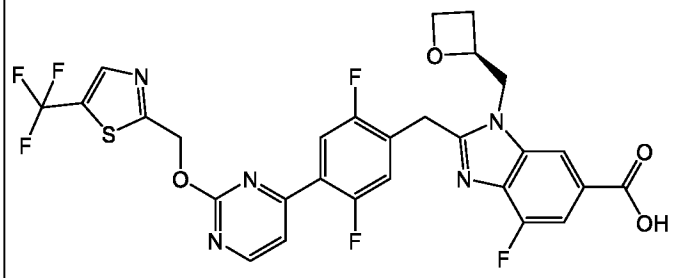
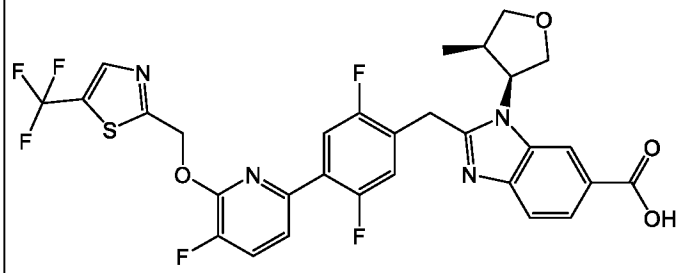
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Гц, 1H), 1,45 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,72 (с, 3H). |
| 398 |  | 10 | 686,8 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 (с, 1H), 8,19 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,88 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 – 7,50 (м, 3H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,79 – 3,62 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 1,04 – 0,92 (м, 2H), 0,86 (д, J = 4,8 Гц, 2H). |
| 399 |  | 10 | 645,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,88 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,32 – 8,10 (м, 2H), 8,04 – 7,91 (м, 2H), 7,90 – 7,71 (м, 2H), 7,59 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,51 (с, 1H), 5,10 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,78 – 4,58 (м, 3H), 4,49 (дд, J = 11,6, 6,7 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,82 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 2,96 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,71 (с, 3H). |

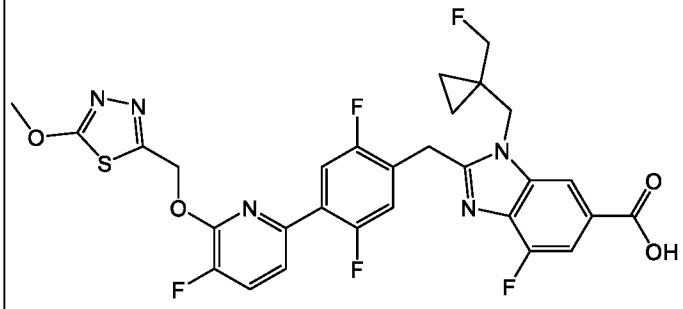
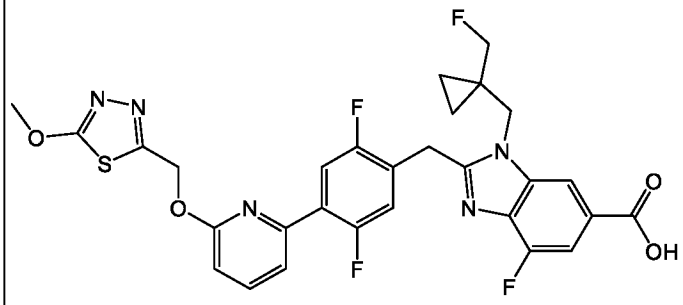
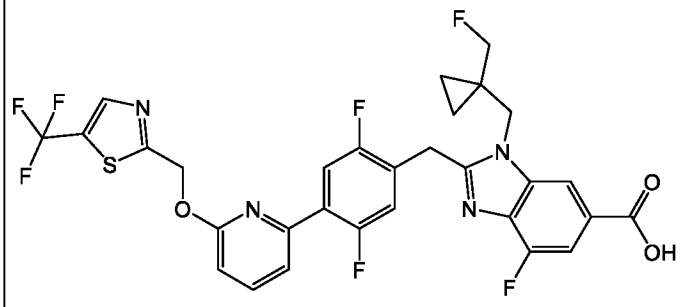
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 400 |  | 10 | 590,7 | H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,87 (с, 1H), 8,29 – 8,12 (м, 2H), 7,95 – 7,75 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,46 – 7,25 (м, 2H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,07 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,80 – 4,55 (м, 3H), 4,46 (дд, J = 11,5, 6,8 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,99 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,80 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,77 – 3,68 (м, 1H), 1,31 (с, 3H), 0,66 (с, 3H). |
| 401 |  | 1 | 590,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,92 (с, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,11 – 7,97 (м, 2H), 7,93 – 7,76 (м, 2H), 7,72 – 7,50 (м, 2H), 6,91 (дд, J = 8,2, 5,1 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,15 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,80 – 4,71 (м, 2H), 4,64 (дд, J = 11,7, 1,4 Гц, 1H), 4,51 (дд, J = 11,7, 6,7 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,08 – 3,93 (м, 1H), 3,83 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 0,73 (с, 3H). |
| 402 |  | 31 | 632,42 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,76 (с, 1H), 8,59 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 – 7,90 (м, 2H), 7,90 – 7,82 (м, 1H), 7,82 – 7,71 (м, 1H), 7,59 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,75 (д, J = 5,1 |

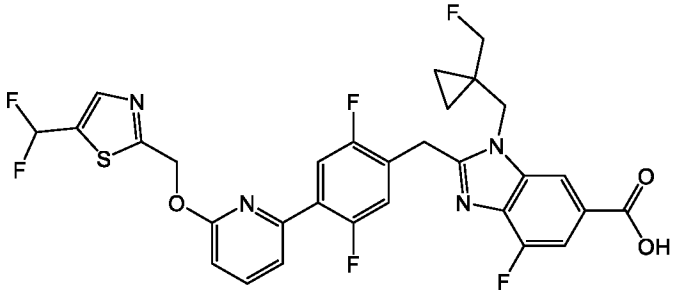
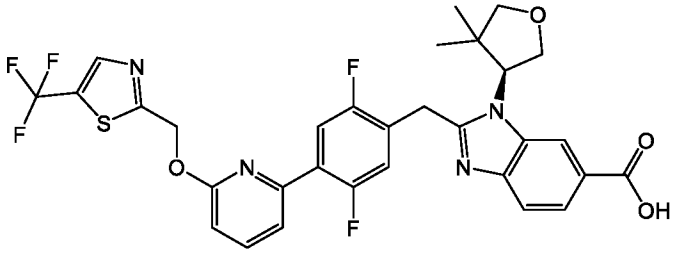
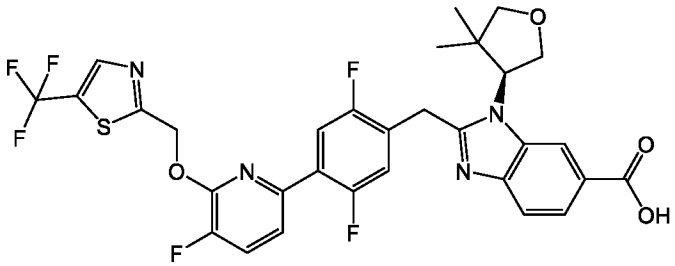
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Гц, 4H), 4,30 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 2,96 (с, 3H), 1,11 – 0,96 (м, 2H), 0,96 – 0,74 (м, 2H). |
| 403 |  | 33 | 678,32 | 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,75 (с, 2H), 8,21 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,14 – 8,04 (м, 1H), 7,92 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 10,8, 6,2 Гц, 1H), 7,80 – 7,69 (м, 1H), 7,65 – 7,57 (м, 1H), 7,56 – 7,47 (м, 2H), 7,28 – 7,19 (м, 1H), 6,88 – 6,80 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,41 (с, 1H), 5,19 (к, J = 5,1, 2,6 Гц, 1H), 5,08 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 4,78 – 4,55 (м, 2H), 4,48 (дт, J = 10,7, 6,5 Гц, 2H), 3,82 – 3,72 (м, 2H), 3,72 – 3,65 (м, 1H), 2,81 (дд, J = 11,7, 6,8 Гц, 1H), 2,55 – 2,36 (м, 1H). |

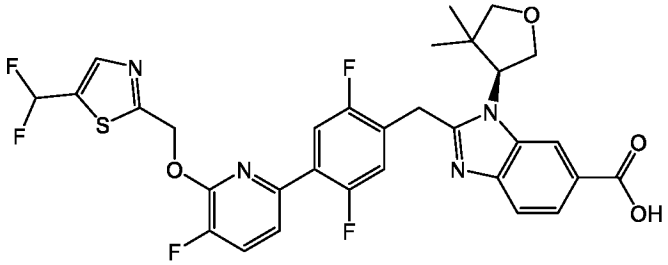
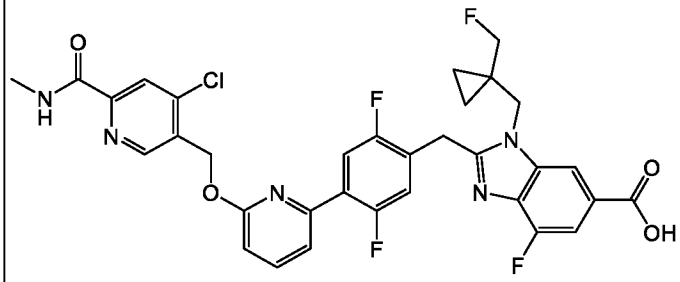
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 404 |  | 6 | 669,37 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,94 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 8,54 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,76 (м, 3H), 7,76 – 7,63 (м, 3H), 7,63 – 7,49 (м, 2H), 7,31 (дд, J = 11,3, 6,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,24 (кд, J = 7,4, 2,3 Гц, 1H), 5,02 – 4,93 (м, 1H), 4,82 – 4,65 (м, 4H), 4,51 (дт, J = 9,4, 6,0 Гц, 1H), 2,98 – 2,75 (м, 1H), 2,62 – 2,42 (м, 1H). |
| 405 |  | 6 | 644,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,12 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,58 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,21 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,93 – 7,74 (м, 4H), 7,67 – 7,52 (м, 4H), 7,37 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,33 – 5,19 (м, 1H), 4,99 (дд, J = 15,5, 7,5 Гц, 1H), 4,85 – 4,66 (м, 4H), 4,54 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,96 – 2,77 (м, 1H), 2,58 (ддт, J = 9,0, 7,1, 2,0 Гц, 1H). |

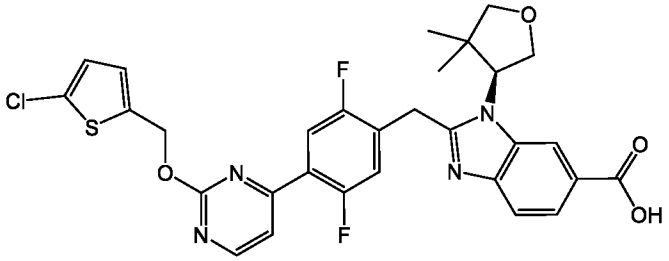
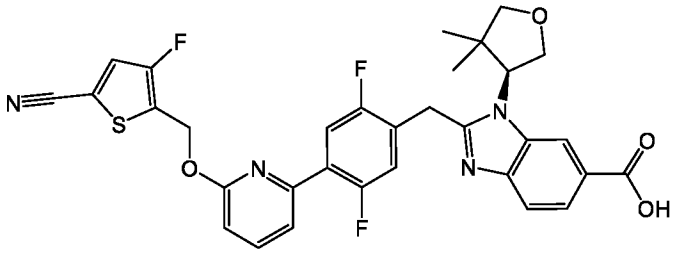
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 406 |  | 10 | 617,25 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,22 (с, 1H), 8,02 (т, J = 2,3 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 10,7, 6,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,56 (м, 3H), 7,19 (дд, J = 11,1, 5,7 Гц, 1H), 7,07 (т, J = 54,8 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,16 – 5,05 (м, 1H), 4,58 (тт, J = 14,4, 7,0 Гц, 2H), 4,49 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 2,78 – 2,64 (м, 1H), 2,47 – 2,34 (м, 1H). |
| 407 |  | 10 | 635,14 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,11 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,05 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,7, 6,5 Гц, 1H), 7,70 – 7,55 (м, 3H), 7,29 – 7,21 (м, 1H), 7,10 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,14 (ддд, J = 14,5, 7,0, 2,6 Гц, 1H), 4,70 – 4,51 (м, 3H), 4,48 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 4,40 (дт, J = 9,2, 5,8 Гц, 1H), 2,82 – 2,72 (м, 1H), 2,44 (ддд, J = 16,2, 9,1, 4,0 Гц, 1H)." |

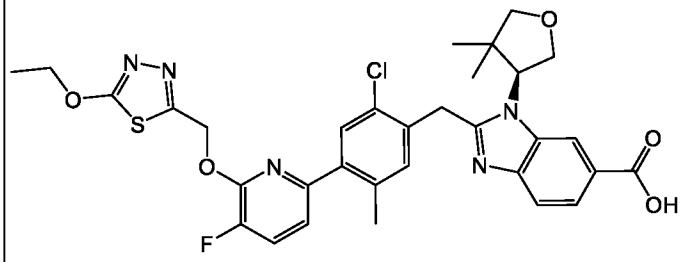
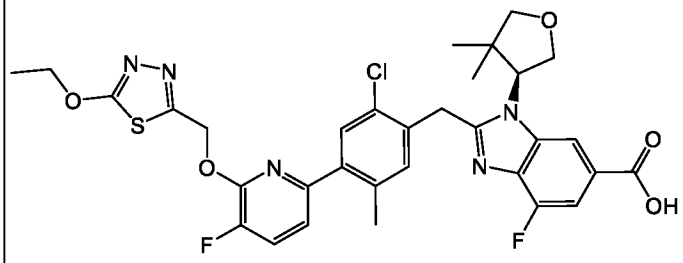
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 408 |  | 10 | 636,22 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,72 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,12 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 10,4, 6,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 11,6, 5,9 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,14 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 4,74 – 4,56 (м, 3H), 4,56 – 4,48 (м, 2H), 4,45 – 4,36 (м, 1H), 2,82 – 2,71 (м, 1H), 2,47 – 2,39 (м, 1H). |
| 409 |  | 10 | 649,18 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,57 (с, 1H), 8,20 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 10,8, 6,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,56 (м, 3H), 7,21 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,24 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,55 (дд, J = 10,9, 1,4 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,23 (дд, J = 11,0, 6,7 Гц, 1H), 4,13 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 3,67 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 2,88 (гепт,, J = 7,1 Гц, 1H), 0,57 (д, J = 7,0 Гц, 3H). |

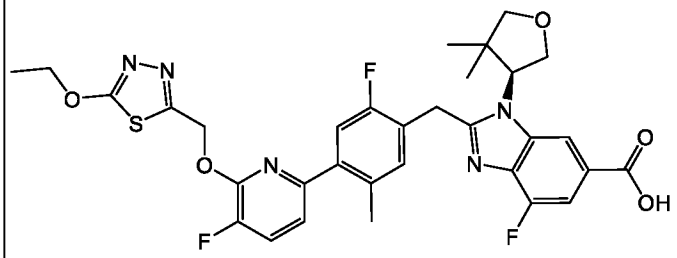
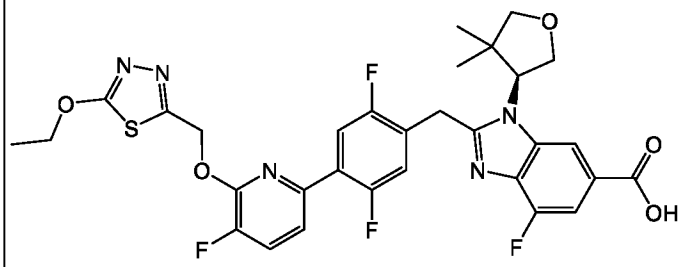
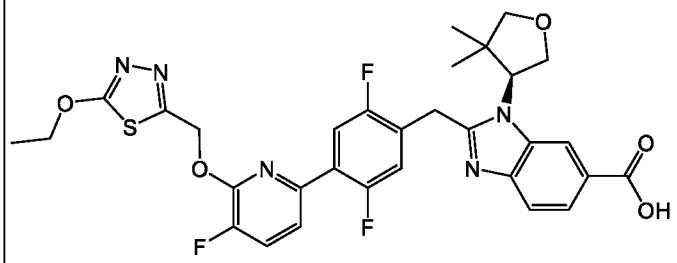
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 410 |  | 10 | 632,16 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,8, 6,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,53 (м, 3H), 7,23 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,20 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,08 (с, 1H), 0,85 – 0,79 (м, 2H), 0,79 – 0,72 (м, 2H). |
| 411 |  | 10 | 614,17 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 1H), 7,81 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,66 – 7,56 (м, 2H), 7,15 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,20 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 4,08 (с, 1H), 0,89 – 0,84 (м, 2H), 0,77 (к, J = 4,8 Гц, 2H). |
| 412 |  | 10 | 651,14 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,18 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,88 – 7,79 (м, 2H), 7,64 – 7,52 (м, 2H), 7,22 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,83 – 5,77 (м, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,20 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 0,85 – 0,79 (м, 2H), 0,78 – 0,73 (м, 2H). |

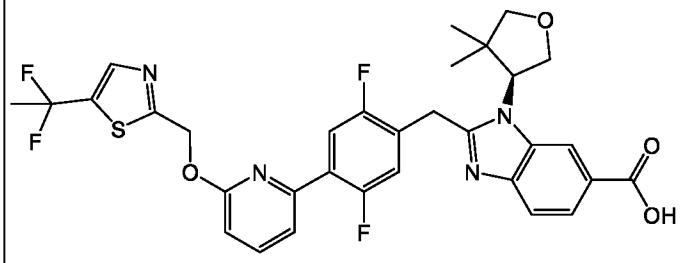
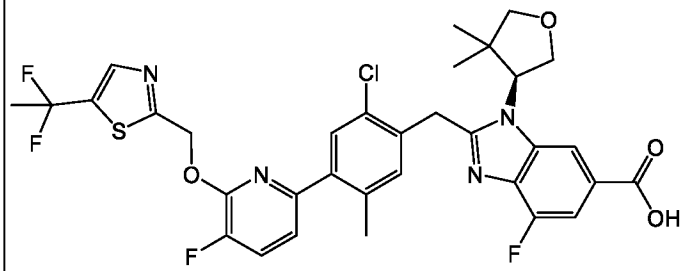
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 413 |  | 10 | 633,12 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,11 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,03 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,92 – 7,83 (м, 2H), 7,65 – 7,57 (м, 2H), 7,29 – 6,90 (м, 3H), 5,82 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 0,85 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 0,80 – 0,74 (м, 2H). |
| 414 |  | 10 | 645,214 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,55 (с, 1H), 8,18 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,90 – 7,79 (м, 3H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,23 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,84 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,56 (дд, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 4,42 (дд, J = 11,1, 6,9 Гц, 1H), 4,36 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,85 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 0,65 (с, 3H). |
| 415 |  | 10 | 663,22 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,55 (с, 1H), 8,21 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 10,7, 6,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,56 (м, 3H), 7,23 (дд, J = 11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 4,84 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 (дд, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 4,43 (дд, J = 11,3, 7,0 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,86 (д, J = 8,7 Гц, 1H), |

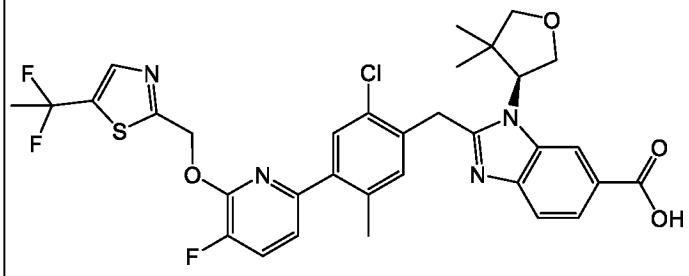
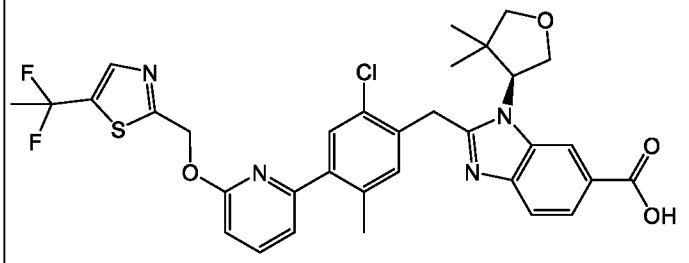
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 3,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 0,65 (с, 3H). |
| 416 |  | 10 | 645,21 | 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d3) δ 8,55 (с, 1H), 8,02 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 10,7, 6,5 Гц, 1H), 7,68 – 7,54 (м, 3H), 7,22 (дд, J = 12,0, 5,7 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 4,84 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,57 (дд, J = 11,2, 1,6 Гц, 1H), 4,43 (дд, J = 11,3, 7,0 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,86 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 0,65 (с, 3H). |
| 417 |  | 10 | 668,220 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,10 (с, 1H), 8,86 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,13 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 1H), 7,83 (дд, J = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 11,3, 1,2 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), |

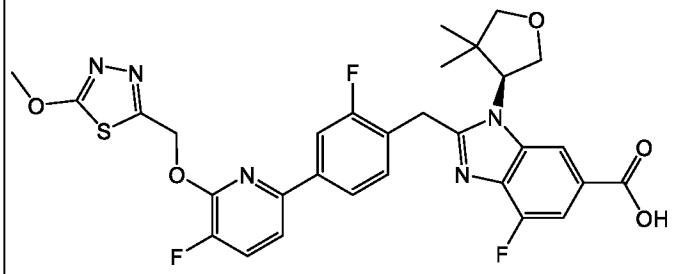
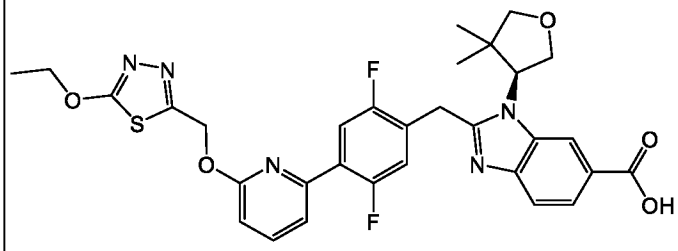
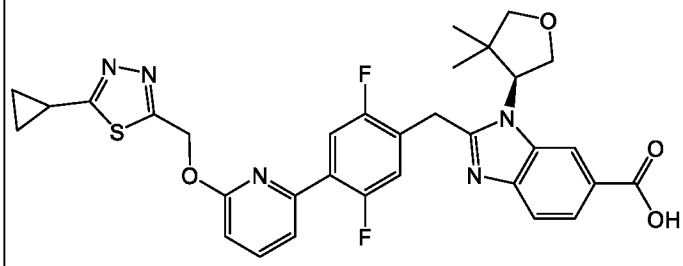
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 4,57 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,24 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 2,81 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 0,90 – 0,81 (м, 2H), 0,76 – 0,68 (м, 2H). |
| 418 |  | 10 | 611,0 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,80 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,07 – 8,00 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 11,7, 6,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 – 4,52 (м, 2H), 4,49 – 4,39 (м, 2H), 3,78 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 0,61 (с, 3H). |
| 419 |  | 31 | 619,0 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 8,03 – 7,96 (м, 2H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,50 (м, 2H), 4,48 – 4,37 (м, 2H), |

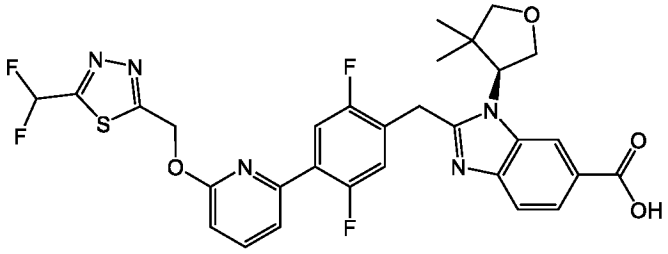
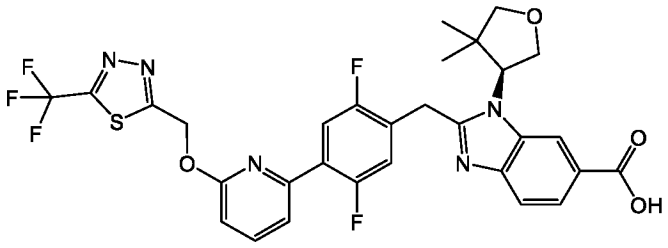
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 3,79 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |
| 420 |  | 18 | 652,0 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 10,4, 8,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,35 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 5,71 (с, 2H), 4,99 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,64 – 4,46 (м, 4H), 4,46 – 4,34 (м, 2H), 3,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,64 (с, 3H). |
| 421 |  | 18 | 670,0 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,36 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,41 – 7,32 (м, 2H), 5,72 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,62 – 4,45 (м, 4H), 4,45 – 4,35 (м, 2H), 3,79 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,64 (с, 3H). |

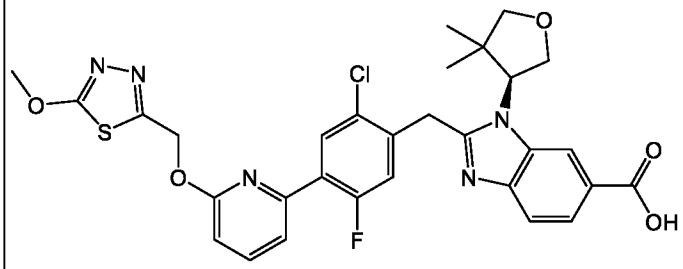
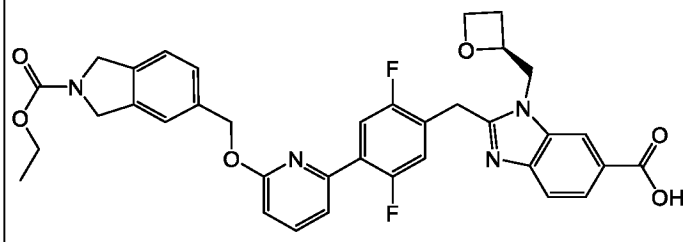
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 422 |  | 18 | 654,0 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,41 – 7,28 (м, 3H), 5,72 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,60 – 4,28 (м, 6H), 3,83 – 3,69 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,30 (с, 3H), 0,59 (с, 3H). |
| 423 |  | 18 | 658,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (с, 1H), 7,92 (ддд, J = 15,5, 10,3, 7,4 Гц, 2H), 7,65 – 7,59 (м, 1H), 7,52 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 7,50 – 7,44 (м, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,33 (м, 6H), 3,75 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |
| 424 |  | 18 | 639,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 7,99 – 7,87 (м, 2H), 7,81 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 9,4, 4,7 Гц, 2H), 7,48 (дд, J = 11,4, 6,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,57 – 4,37 (м, 6H), 3,78 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,37 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |

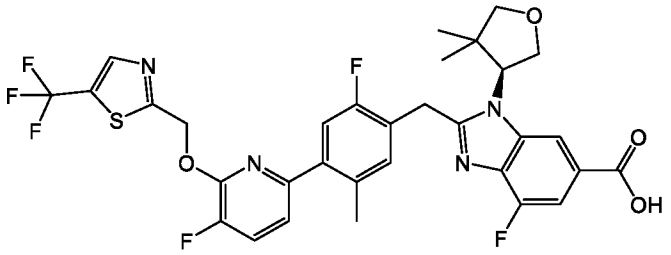
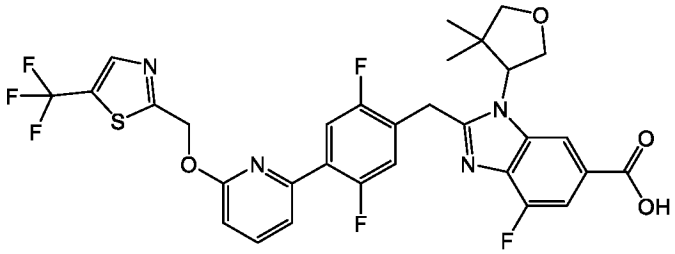
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 425 |  | 18 | 640,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 8,17 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,55 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,60 – 4,47 (м, 2H), 4,47 – 4,34 (м, 2H), 3,78 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,12 (т, J = 18,7 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |
| 426 |  | 18 | 689,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,36 (с, 1H), 8,17 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 10,3, 8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 7,41 – 7,27 (м, 2H), 5,82 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,54 (дд, J = 19,7, 13,9 Гц, 2H), 4,46 – 4,30 (м, 2H), 3,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,13 (т, J = 18,7 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,65 (с, 3H). |

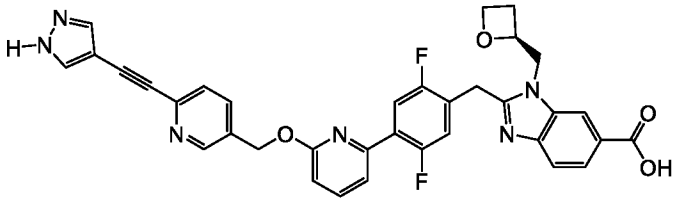
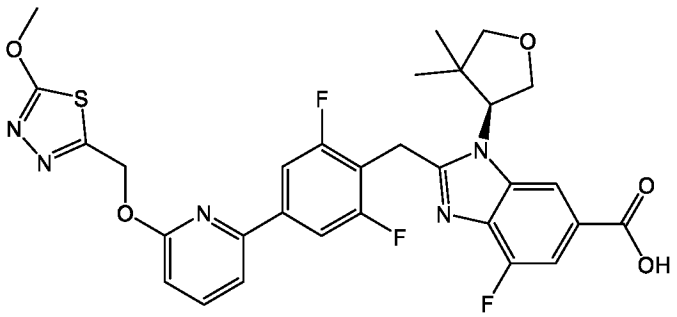
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 427 |  | 18 | 671,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 8,17 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 10,4, 8,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,35 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 5,81 (с, 2H), 5,05 – 4,92 (м, 1H), 4,64 – 4,47 (м, 2H), 4,46 – 4,32 (м, 2H), 3,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,13 (т, J = 18,7 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,65 (с, 3H). |
| 428 |  | 18 | 654,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 8,21 – 8,12 (м, 1H), 7,95 – 7,88 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,00 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,60 – 4,49 (м, 2H), 4,48 – 4,34 (м, 2H), 3,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,12 (т, J = 18,6 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,65 (с, 3H). |

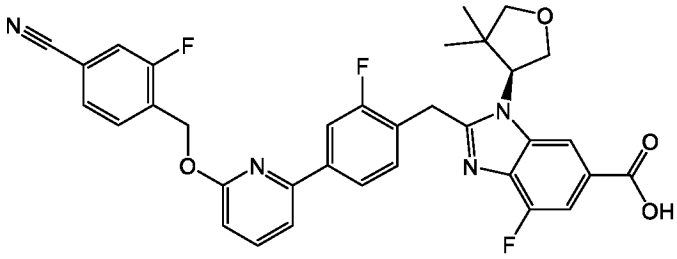
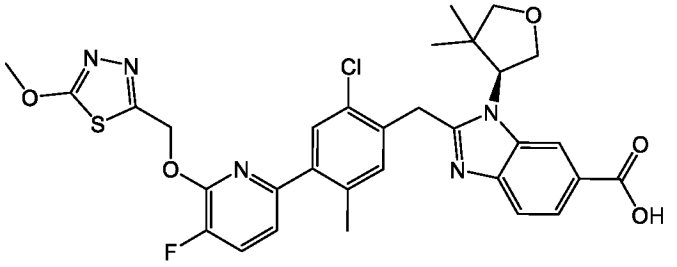
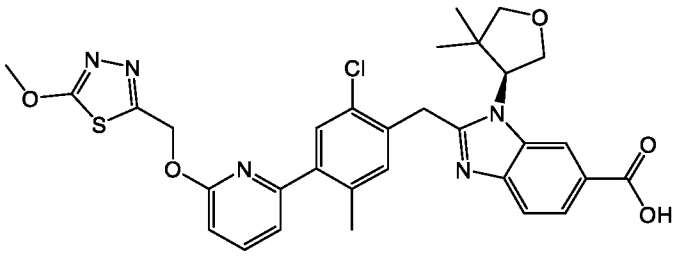
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 429 |  | 18 | 625,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,35 (с, 1H), 8,07 – 7,93 (м, 2H), 7,88 (дд, J = 10,2, 8,2 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 8,3, 2,7 Гц, 1H), 7,56 – 7,47 (м, 2H), 5,85 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,51 (дд, J = 14,1, 8,0 Гц, 2H), 4,47 – 4,39 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,83 – 3,70 (м, 2H), 1,30 (с, 3H), 0,58 (с, 3H). |
| 430 |  | 18 | 621,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 8,00 – 7,88 (м, 2H), 7,82 (дд, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,64 – 4,38 (м, 6H), 3,85 – 3,66 (м, 2H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |
| 431 |  | 18 | 617,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 7,97 – 7,89 (м, 2H), 7,82 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,58 (м, 1H), 7,48 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,48 – 4,35 (м, 2H), 3,83 – 3,66 (м, 2H), 2,50 – 2,46 (м, 1H), 1,33 (с, 3H), |

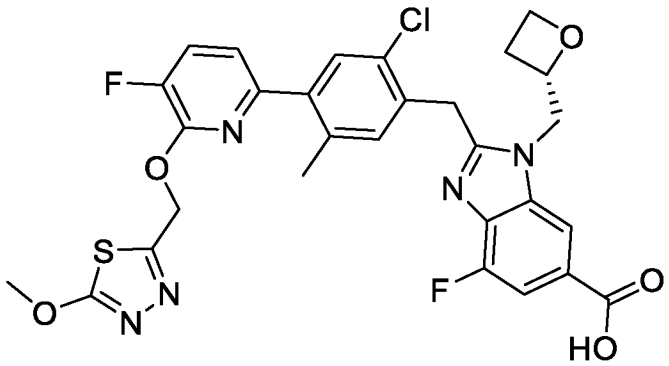
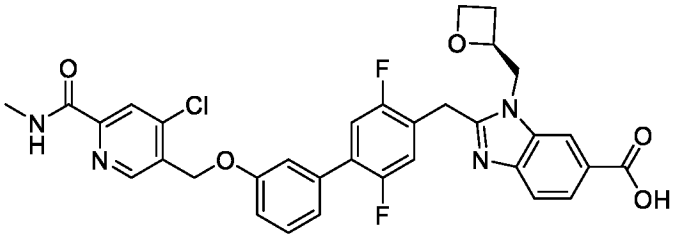
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 1,23 – 1,13 (м, 2H), 1,03 – 0,94 (м, 2H), 0,61 (с, 3H). |
| 432 |  | 18 | 627,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 8,01 – 7,88 (м, 2H), 7,82 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,73 – 7,34 (м, 4H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 5,02 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,49 – 4,37 (м, 2H), 3,83 – 3,68 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |
| 433 |  | 18 | 645,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (с, 1H), 7,97 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 10,4, 6,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 7,5, 3,4 Гц, 2H), 7,47 (дд, J = 11,4, 6,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,59 – 4,50 (м, 2H), 4,48 – 4,36 (м, 2H), 3,81 – 3,71 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |

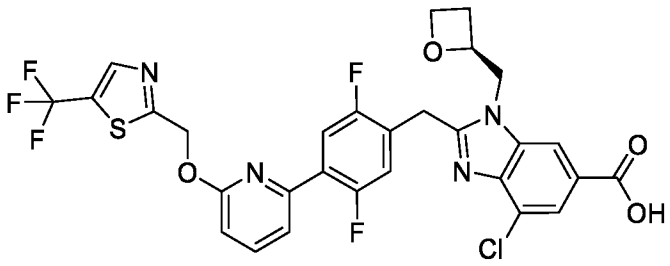
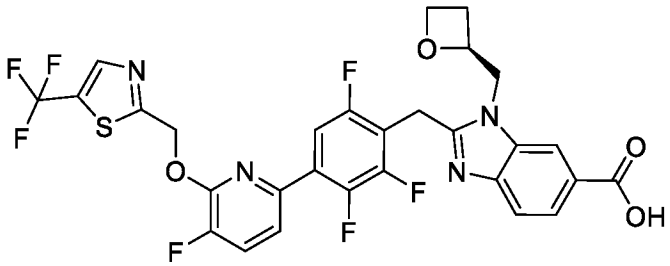
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 434 |  | 18 | 624 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (с, 1H), 8,18 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (м, 2H), 7,51 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,51 – 4,39 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 0,65 (с, 3H). |
| 435 |  | 18 | 665,2 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,26 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 – 7,75 (м, 3H), 7,64 – 7,56 (м, 1H), 7,53 – 7,30 (м, 5H), 6,96 (дд, J = 19,7, 8,3 Гц, 1H), 5,78 – 5,33 (м, 2H), 5,08 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 15,6, 7,1 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 11,3 Гц, 5H), 4,59 – 4,42 (м, 3H), 4,36 (дт, J = 9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,17 – 4,04 (м, 2H), 2,78 – 2,69 (м, 1H), 2,41 (к, J = 9,8, 8,7 Гц, 1H), 1,23 (тд, J = 7,1, 2,9 Гц, 3H). |

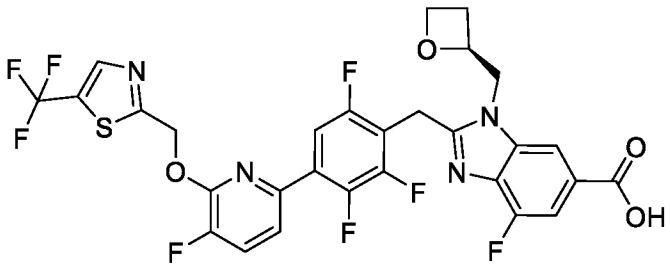
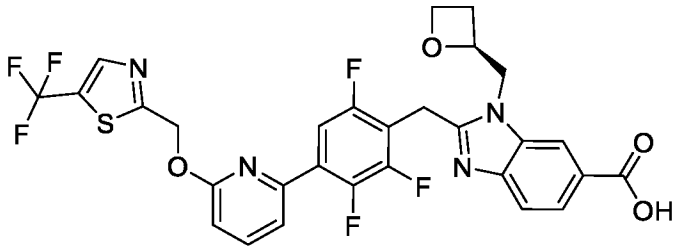
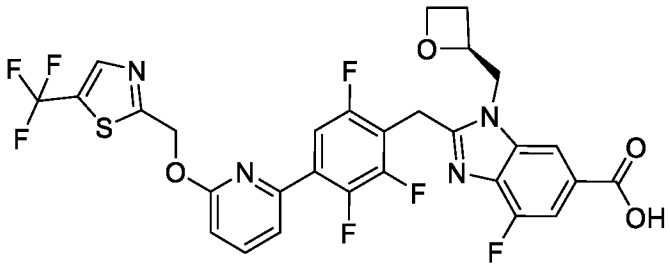
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 436 |  | 18 | 677,1 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 11,2, 1,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,2, 2,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 9,2, 6,6 Гц, 2H), 5,87 (с, 2H), 5,01 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,54 – 4,37 (м, 3H), 4,34 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 3,80 – 3,74 (м, 1H), 3,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 0,59 (с, 3H). |
| 437 |  | 18 | 663,0 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,96 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 11,2, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 11,5, 6,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,60 – 4,49 (м, 2H), 4,47 – 4,36 (м, 2H), 3,74 (к, J = 8,7 Гц, 2H), 1,33 (с, 3H), 0,60 (с, 3H). |

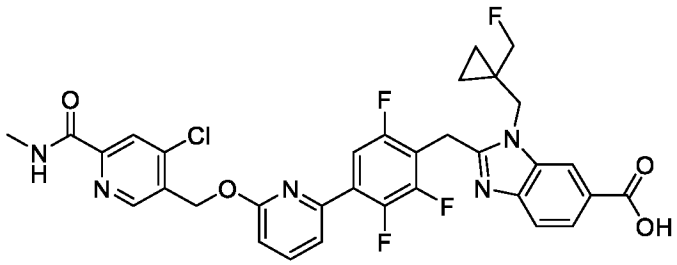
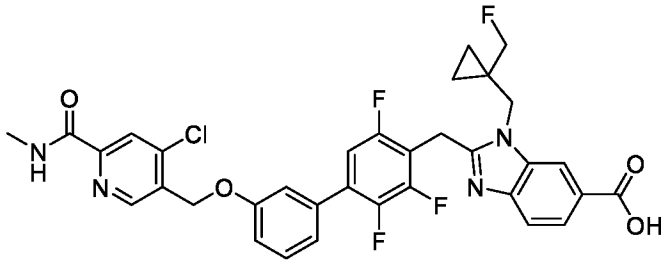
| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 438 |  | 4 | 633,4 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,69 – 8,61 (м, 1H), 8,27 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,85 – 7,78 (м, 2H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (м, 1H), 7,57 (дд, J = 8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,55 – 7,49 (м, 1H), 7,14 (дд, J = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,18 (тт, J = 7,0, 3,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,49 (м, 5H), 4,49 – 4,39 (м, 1H), 2,87 – 2,72 (м, 1H), 2,48 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,2 Гц, 1H). |
| 439 |  | 18 | 626,17 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,23 – 8,08 (м, 2H), 7,94 (дд, J = 16,6, 8,5 Гц, 4H), 7,83 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 7,08 – 6,88 (м, 1H), 5,77 (д, J = 7,9 Гц, 3H), 5,06 (с, 1H), 4,59 – 4,37 (м, 3H), 4,10 (д, J = 1,4 Гц, 5H), 3,98 – 3,62 (м, 2H), 1,36 (с, 3H), 0,65 (с, 3H). |

| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 440 |  | 18 | 613,6 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,35 (с, 1H), 7,99 – 7,81 (м, 4H), 7,81 – 7,62 (м, 3H), 7,58 – 7,38 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,00 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 4,61 – 4,37 (м, 4H), 1,30 (с, 3H), 0,58 (с, 3H). |
| 441 |  | 18 | 638,37 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,32 (с, 1H), 7,93 – 7,81 (м, 1H), 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,39 – 7,24 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,90 (с, 1H), 4,62 – 4,23 (м, 4H), 4,11 (с, 3H), 3,83 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H), 0,64 (с, 3H). |
| 442 |  | 18 | 620,36 | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,53 (с, 1H), 7,95 – 7,80 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (м, 1H), 7,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 7,4, 3,1 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,3, 2,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,03 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 4,72 – 4,37 (м, 4H), 4,24 (д, J = 19,6 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,85 – 3,69 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,32 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 0,65 (д, J = 2,0 Гц, 3H). |

| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 443 |  | 18 | 628,2 ($M+H^+$) | 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,08 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,74 – 7,61 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,21 (дд, J = 8,1, 2,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,12 (дд, J = 7,3, 2,6 Гц, 1H), 4,73 – 4,39 (м, 7H), 4,16 (с, 3H), 2,87 – 2,64 (м, 1H), 2,48 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H). ЭР/МС m/z: 628,2 ($M+H^+$). |
| 444 |  | 18 | 633,2 ($M+H^+$) | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (с, 1H), 8,59 (дд, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 8,6, 0,6 Гц, 1H), 7,53 – 7,42 (м, 2H), 7,38 (дд, J = 10,3, 6,2 Гц, 1H), 7,25 (дт, J = 7,5, 1,6 Гц, 2H), 7,16 (ддд, J = 8,3, 2,4, 1,1 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,27 (кд, J = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 5,01 (дд, J = 15,5, 7,6 Гц, 2H), 4,87 – 4,65 (м, 3H), 4,55 (дт, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,88 (дтд, J = 11,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,59 (ддт, J = 11,5, 9,1, 7,1 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 633,2 ($M+H^+$). |

| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 445 |  | 18 | 651,0 ($M+H^+$) | 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 – 8,42 (м, 1H), 8,27 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 10,5, 6,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,05 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,54 – 4,44 (м, 2H), 4,41 – 4,28 (м, 1H), 2,72 (дд, J = 18,2, 9,2 Гц, 1H), 2,44 – 2,28 (м, 1H). ЭР/МС m/z: 651,0 ($M+H^+$). |
| 446 |  | 18 | 653,12 ($M+H^+$) | 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (дд, J = 23,7, 1,4 Гц, 2H), 7,95 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 9,6, 8,2 Гц, 1H), 7,70 – 7,60 (м, 2H), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,29 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,82 – 4,40 (м, 6H), 2,94 – 2,74 (м, 1H), 2,55 (к, J = 9,7, 8,5 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 653,12 ($M+H^+$). |

| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 447 |  | 18 | 671,1 ($M+H^+$). | 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,25 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78 – 7,69 (м, 1H), 7,69 – 7,54 (м, 3H), 5,92 (с, 2H), 5,26 (тт, J = 7,0, 3,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,61 (м, 6H), 4,55 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 4,51 – 4,36 (м, 1H), 2,90 – 2,77 (м, 1H), 2,59 – 2,44 (м, 1H). ЭР/МС m/z: 671,1 ($M+H^+$). |
| 448 |  | 18 | 635,14 ($M+H^+$). | 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,27 – 8,13 (м, 2H), 7,99 – 7,84 (м, 2H), 7,73 – 7,61 (м, 2H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 5,28 (тт, J = 6,7, 4,2 Гц, 1H), 4,81 – 4,38 (м, 6H), 2,83 (ддт, J = 16,0, 14,1, 8,1 Гц, 1H), 2,61 – 2,45 (м, 1H). ЭР/МС m/z: 635,14 ($M+H^+$). |
| 449 |  | 18 | 653,0 ($M+H^+$). | 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,69 – 7,58 (м, 3H), 7,03 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,28 (к, J = 7,1, 6,3 Гц, 1H), 4,81 – 4,50 (м, 5H), 2,82 (к, J = 8,4, 7,4 Гц, 1H), 2,53 (дт, J = 17,7, 7,8 Гц, 1H). ЭР/МС m/z: 653,0 ($M+H^+$). |

| Пр. | Структура | Мето-дика | ЭР/ МС m/z: | $^1$H ЯМР |
|---|---|---|---|---|
| 450 |  | 31 | 668,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,75 (с, 1H), 8,51 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 7,89 (дд, J = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,85 – 7,64 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,74 (с, 4H), 4,30 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 2,96 (с, 3H), 1,02 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 0,91 (д, J = 5,3 Гц, 2H). |
| 451 |  | 31 | 667,2 | 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,80 (с, 1H), 8,56 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,24 – 8,09 (м, 2H), 7,74 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 – 7,25 (м, 3H), 7,20 (ддд, J = 8,3, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,79 (д, J = 8,3 Гц, 4H), 4,31 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 2,98 (с, 3H), 1,06 (дт, J = 6,4, 4,9 Гц, 2H), 1,00 – 0,85 (м, 2H). |

## C. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

**АКТИВАЦИЯ GLP-1R — анализ цАМФ 1**

Активацию GLP-1R соединениями настоящего изобретения количественно определяли путем измерения увеличения цАМФ в клетках CHO, стабильно экспрессирующих GLP-1R (продукт MultiSpan № C1267-1a). Клетки собирали и высевали в среду для выращивания (DMEM/F-12 (продукт Corning № 10-090-CV) с добавлением 10% FBS (продукт HyClone № SH 30071-03), пенициллин/стрептомицин (продукт Corning № 30-002CI) и 10 мкг/мл пуромицина (продукт Gibco №A 11138-03)) на 1000 клетках/лунке в 384-луночном планшете (продукт Greiner №781080). Затем клетки

инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% $CO_2$. На следующий день среду удаляли и клетки промывали DPBS (продукт Corning № 21-031-CM) перед добавлением среды для анализа (HBSS, продукт Corning № 21-023-CV) с 20 мМ Hepes (продукт Gibco № 15630-080) и 0,1% BSA (продукт Rockland Immunochemicals № BSA-1000). После изменения среды клетки инкубировали в течение 1 часа при 37°C, 5% $CO_2$. Исследуемое соединение GLP-1 добавляли к клеткам в 10-точечной дозовой зависимости, затем инкубировали 30 минут при 37°C, 5% $CO_2$. Увеличение концентрации цАМФ определяли с помощью динамического набора Cisbio cAMP Gs Dynamic Kit (продукт № 62AM4PEC) в соответствии с протоколом производителя. Ответ наносили на график в зависимости от концентрации агониста и подбирали к сигмоидальному уравнению для определения $EC_{50}$.

**АКТИВАЦИЯ GLP-1R — анализ цАМФ 2**

Активацию GLP-1R низкомолекулярными агонистами количественно определяли путем измерения увеличения цАМФ в клетках CHO, стабильно экспрессирующих GLP-1R (продукт MultipSpan № C 1267–1a). 50 нл агонистов предварительно наносили в 10 концентрациях для определения зависимости ответа от дозы на 384-луночный планшет (продукт Corning № CL3826) с использованием системы Labcyte Echo System. Клетки собирали и помещали в буфер для анализа (HBSS (продукт Corning № 21-023-CV) с 20 мМ Hepes (продукт Gibco № 15630-080) и 0,1% BSA (продукт Rockland Immunochemicals № BSA-1000) или 100% плазмы человека (продукт Innovative Research № 50-643-396) по 1000 клеток/лунку, 10 мкл/лунку, на планшеты с предварительно нанесенными пробами. Затем клетки инкубировали в течение 30 минут при 37°C, 5% $CO_2$. Увеличение концентрации цАМФ определяли с помощью динамического набора Cisbio cAMP Gs Dynamic Kit (продукт № 62AM4PEC) в соответствии с протоколом производителя. Ответ наносили на график в зависимости от концентрации агониста и подбирали к сигмоидальному уравнению для определения $EC_{50}$.

Соединения использовали в одном из двух анализов на активацию GLP-1R цАМФ, результаты которых приведены в таблице 3 ниже.

**Таблица 3. Активность**

| Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) | Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) |
|---|---|---|---|
| 1 | 0,27 | 228 | 26,00 |
| 2 | 0,11 | 229 | 17,87 |
| 3 | 3,15 | 230 | 0,33 |

| Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) | Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) |
|---|---|---|---|
| 4 | 1,43 | 231 | 1,51 |
| 5 | 0,50 | 232 | 5,65 |
| 6 | 3,09 | 233 | 1,20 |
| 7 | 3,71 | 234 | 5,90 |
| 8 | 0,92 | 235 | 1,10 |
| 9 | 0,95 | 236 | 0,22 |
| 10 | 7,55 | 237 | 3,68 |
| 11 | 0,60 | 238 | 8,61 |
| 12 | 1,16 | 239 | 446,57 |
| 13 | 0,54 | 240 | 1,13 |
| 14 | 5,68 | 241 | 0,12 |
| 15 | 0,96 | 242 | 0,02 |
| 16 | 8,86 | 243 | 0,17 |
| 17 | 7,00 | 244 | 2,28 |
| 18 | 0,32 | 245 | 0,10 |
| 19 | 23,24 | 246 | 0,57 |
| 20 | 0,33 | 247 | 0,25 |
| 21 | 0,41 | 248 | 5,61 |
| 22 | 0,17 | 249 | 36,08 |
| 23 | 1,43 | 250 | 22,60 |
| 24 | 1,54 | 251 | 0,89 |
| 25 | 0,53 | 252 | 0,075 |
| 26 | 0,23 | 253 | 0,026 |
| 27 | 0,08 | 253 | 0,12 |
| 28 | 0,44 | 254 | 0,374 |
| 29 | 13,75 | 255 | 0,366 |
| 30 | 1,99 | 256 | 0,443 |
| 31 | 1,32 | 257 | 0,583 |
| 32 | 0,79 | 258 | 0,483 |

| Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) | Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) |
|---|---|---|---|
| 33 | 1,75 | 259 | 0,577 |
| 34 | 0,20 | 260 | 0,254 |
| 35 | 0,22 | 261 | 0,044 |
| 36 | 5,28 | 262 | 0,134 |
| 37 | 8,46 | 263 | 0,131 |
| 38 | 0,60 | 265 | 0,152 |
| 39 | 0,86 | 266 | 0,367 |
| 40 | 0,83 | 267 | 0,401 |
| 41 | 0,17 | 268 | 0,762 |
| 42 | 0,07 | 269 | 0,748 |
| 43 | 0,30 | 270 | 0,191 |
| 44 | 75,29 | 271 | 0,897 |
| 46 | 0,14 | 272 | 1,899 |
| 47 | 0,09 | 273 | 0,144 |
| 48 | 2,33 | 274 | 0,196 |
| 49 | 0,65 | 275 | 0,372 |
| 50 | 0,67 | 276 | 1,313 |
| 51 | 0,21 | 277 | 0,312 |
| 52 | 0,13 | 278 | 0,617 |
| 53 | 0,38 | 279 | 0,955 |
| 54 | 0,09 | 280 | 0,067 |
| 55 | 0,44 | 281A | 0,27 |
| 56 | 7,19 | 281B | 20,799 |
| 57 | 0,73 | 282 | 0,311 |
| 58 | 0,14 | 283 | 0,109 |
| 59 | 2,38 | 284 | 0,183 |
| 60 | 1,44 | 285 | 0,126 |
| 61 | 0,96 | 286 | 0,042 |
| 62 | 1,98 | 287 | 0,185 |

| Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) | Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) |
|---|---|---|---|
| 63 | 0,89 | 288 | 0,067 |
| 64 | 6,38 | 289 | 0,262 |
| 65 | 0,19 | 290 | 0,155 |
| 66 | 6,65 | 291 | 0,689 |
| 67 | 6,52 | 292 | 0,499 |
| 68 | 5,37 | 293 | 0,184 |
| 69 | 2,59 | 294 | 0,182 |
| 70 | 1,93 | 295 | 0,202 |
| 71 | 0,29 | 296 | 0,036 |
| 72 | 0,82 | 297 | 0,508 |
| 73 | 1,10 | 298 | 0,466 |
| 74 | 0,25 | 299 | 2,63 |
| 75 | 0,61 | 300 | 0,823 |
| 76 | 4,23 | 301 | 0,341 |
| 77 | 6,32 | 302 | 0,567 |
| 78 | 9,40 | 303 | 0,252 |
| 79 | 0,06 | 304 | 0,524 |
| 80 | 0,19 | 305 | 0,305 |
| 81 | 0,81 | 306 | 0,621 |
| 82 | 5,53 | 307 | 0,59 |
| 83 | 3,51 | 308 | 0,683 |
| 84 | 0,07 | 309 | 0,084 |
| 85 | 0,05 | 310 | 0,038 |
| 86 | 0,14 | 311 | 0,03 |
| 87 | 0,08 | 312 | 0,044 |
| 88 | 0,44 | 313 | 0,032 |
| 89 | 1,86 | 314 | 0,094 |
| 90 | 0,21 | 315 | 0,764 |
| 91 | 0,12 | 316 | 0,129 |

| Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) | Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) |
|---|---|---|---|
| 92 | 0,07 | 317 | 0,125 |
| 93 | 0,06 | 318 | 0,028 |
| 94 | 2,87 | 319 | 0,034 |
| 95 | 0,08 | 320 | 0,537 |
| 96 | 0,13 | 321 | 0,246 |
| 97 | 0,11 | 322 | 0,349 |
| 98 | 0,03 | 323 | 0,281 |
| 99 | 0,14 | 324 | 0,123 |
| 100 | 0,09 | 325 | 0,582 |
| 101 | 0,14 | 326 | 0,451 |
| 102 | 13,55 | 327 | 0,381 |
| 103 | 0,23 | 328 | 0,342 |
| 104 | 0,07 | 329 | 0,226 |
| 105 | 0,14 | 330 | 0,431 |
| 106 | 0,14 | 331 | 0,58 |
| 107 | 0,31 | 332 | 0,109 |
| 108 | 0,18 | 333 | 0,205 |
| 109 | 0,62 | 334 | 0,354 |
| 110 | 0,95 | 335 | 0,202 |
| 111 | 0,05 | 336 | 0,261 |
| 112 | 0,13 | 337 | 1,2 |
| 113 | 0,16 | 338 | 0,218 |
| 114 | 0,11 | 339 | 0,043 |
| 115 | 0,07 | 340 | 0,058 |
| 116 | 0,15 | 341 | 0,772 |
| 117 | 0,28 | 342 | 0,039 |
| 118 | 0,44 | 343 | 0,459 |
| 119 | 0,39 | 344 | 0,055 |
| 120 | 2,84 | 345 | 0,027 |

| Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) | Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) |
|---|---|---|---|
| 121 | 729,57 | 346 | 0,027 |
| 122 | 695,38 | 347 | 0,271 |
| 123 | 2,65 | 348 | 1,868 |
| 124 | 0,81 | 349 | 0,323 |
| 125 | 3,64 | 350 | 0,209 |
| 126 | 0,31 | 351 | 0,182 |
| 127 | 3,72 | 352 | 0,52 |
| 128 | 1,95 | 353 | 0,188 |
| 129 | 3,17 | 354 | 0,622 |
| 130 | 0,57 | 355 | 0,355 |
| 131 | 3,38 | 356 | 0,099 |
| 132 | 0,17 | 357 | 0,508 |
| 133 | 0,30 | 358 | 0,243 |
| 134 | 0,60 | 359 | 0,051 |
| 135 | 0,34 | 360 | 0,174 |
| 136 | 0,25 | 361 | 0,62 |
| 137 | 0,24 | 362 | 0,33 |
| 138 | 0,28 | 363 | 0,295 |
| 139 | 0,28 | 364 | 0,929 |
| 140 | 0,40 | 365 | 0,164 |
| 141 | 0,33 | 366 | 0,56 |
| 142 | 0,25 | 367 | 0,235 |
| 143 | 0,14 | 368 | 0,712 |
| 144 | 0,99 | 369 | 0,683 |
| 145 | 0,25 | 370 | 0,28 |
| 146 | 0,09 | 371 | 1,766 |
| 147 | 0,60 | 372 | 0,024 |
| 148 | 0,51 | 373 | 0,079 |
| 149 | 0,29 | 374 | 0,478 |

| Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) | Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) |
|---|---|---|---|
| 150 | 10,02 | 375 | 0,372 |
| 151 | 0,10 | 376 | 0,153 |
| 152 | 0,68 | 377 | 0,481 |
| 153 | 0,36 | 378 | 0,068 |
| 154 | 0,52 | 379 | 0,303 |
| 155 | 0,83 | 380 | 0,078 |
| 156 | 1,19 | 381 | 0,301 |
| 157 | 3,07 | 382 | 1,271 |
| 158 | 0,20 | 383 | 0,6 |
| 159 | 0,18 | 384 | 0,563 |
| 160 | 0,20 | 385 | 0,11 |
| 161 | 0,08 | 386 | 0,121 |
| 162 | 0,16 | 387 | 0,095 |
| 163 | 0,70 | 388 | 0,186 |
| 164 | 0,10 | 389 | 0,257 |
| 165 | 2,00 | 390 | 0,235 |
| 166 | 0,62 | 391 | 0,305 |
| 167 | 0,87 | 392 | 0,206 |
| 168 | 21,31 | 393 | 0,777 |
| 169 | 11,82 | 394 | 0,62 |
| 170 | 8,29 | 395 | 0,197 |
| 171 | 2,94 | 396 | 0,678 |
| 172 | 2,57 | 397 | 0,497 |
| 173 | 23,24 | 398 | 0,017 |
| 174 | 40,62 | 399 | 0,01 |
| 175 | 0,11 | 400 | 0,412 |
| 176 | 2,19 | 401 | 0,487 |
| 177 | 34,57 | 402 | 0,208 |
| 178 | 23,59 | 403 | 0,096 |

| Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) | Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) |
|---|---|---|---|
| 179 | 4,59 | 404 | 0,689 |
| 180 | 28,04 | 405 | 0,363 |
| 181 | 5,99 | 406 | 0,385 |
| 182 | 0,19 | 407 | 0,239 |
| 183 | 0,26 | 408 | 0,381 |
| 184 | 0,12 | 409 | 0,695 |
| 185 | 0,08 | 410 | 0,551 |
| 186 | 0,91 | 411 | 0,315 |
| 187 | 0,12 | 412 | 0,099 |
| 188 | 0,05 | 413 | 0,36 |
| 189 | 0,30 | 414 | 0,318 |
| 190 | 0,20 | 415 | 0,189 |
| 191 | 0,69 | 416 | 0,336 |
| 192 | 0,32 | 417 | 0,26 |
| 193 | 0,22 | 418 | 0,384 |
| 194 | 0,17 | 419 | 0,096 |
| 195 | 0,11 | 420 | 0,178 |
| 196 | 0,29 | 421 | 0,087 |
| 197 | 0,08 | 422 | 0,066 |
| 198 | 0,04 | 423 | 0,023 |
| 199 | 0,53 | 424 | 0,027 |
| 200 | 0,24 | 425 | 0,535 |
| 201 | 0,39 | 426 | 0,931 |
| 202 | 0,58 | 427 | 1,418 |
| 203 | 1,10 | 428 | 3,628 |
| 204 | 5,57 | 429 | 0,024 |
| 205 | 0,25 | 430 | 0,039 |
| 206 | 43,28 | 431 | 0,195 |
| 207 | 0,46 | 432 | 0,093 |

| Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) | Пример № | Активация GLP-1R – анализ EC50 (нМ) |
|---|---|---|---|
| 208 | 0,02 | 433 | 0,413 |
| 209 | 0,14 | 434 | 0,087 |
| 210 | 15,65 | 435 | 0,427 |
| 211 | 0,51 | 436 | 0,367 |
| 212 | 0,10 | 437 | 0,105 |
| 213 | 0,48 | 438 | 0,335 |
| 214 | 0,08 | 439 | 0,397 |
| 215 | 0,18 | 440 | 0,041 |
| 216 | 0,72 | 441 | 0,475 |
| 217 | 0,27 | 442 | 0,669 |
| 218 | 0,80 | 443 | 3,449 |
| 219 | 0,85 | 444 | 0,433 |
| 220 | 2,08 | 445 | 0,101 |
| 221 | 1072,83 | 446 | 0,170 |
| 222 | 3,59 | 447 | 0,020 |
| 223 | 0,51 | 448 | 0,118 |
| 224 | 1,11 | 449 | 0,081 |
| 225 | 0,70 | 450 | 0,050 |
| 226 | 8,36 | 451 | 0,611 |
| 227 | 3,45 | | |

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ (ФК) ИССЛЕДОВАНИЯ

### Исследуемые препараты

Примеры 54 и 253 были протестированы вместе со сравнительными примерами CE-1 и CE-2.

## ПОЛУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Соединения CE-2, пример 54 или пример 253 объединяли со смесью 10% NMP (об.:об.) и 90% ПЭГ300 (об.:об.), и смесь перемешивали до получения гомогенного раствора (конечная концентрация исследуемого препарата 1 мг/мл).

Соединение CE-1 объединяли со смесью 15% 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина (мас.:об.) и 85% воды Mili-Q (об.:об.), и смесь перемешивали до получения гомогенного раствора (конечная концентрация исследуемого препарата 0,5 мг/мл).

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Молодых, взрослых, не подвергавшихся воздействию яванских макак с массой около 2,5–5 кг (n = 1–3/исследуемый препарат/путь) подвергали голоданию в течение ночи, а затем вводили дозу либо CE-1 (при 1 мг исследуемого препарата на кг массы животного), CE-2 (при 2 мг исследуемого препарата на кг массы животного), пример 54 (при 2 мг исследуемого препарата на кг массы животного), либо пример 253 (при 2 мг исследуемого препарата на кг массы животного). Пищу давали примерно через 4 часа после введения дозы, и животным все время предоставлялся свободный доступ к воде. Животных удерживали в определенные моменты времени для забора крови. Приблизительно 500 мкл образцов крови было взято через головную или подкожную вену в пробирки с ЭДТА-К2. Для перорального введения **(ПВ)**: образцы крови обычно собирали перед введением дозы, а также через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч после дозирования. Кровь хранили на влажном льду, в охлажденных криоштативах или при температуре приблизительно 5°C перед центрифугированием с получением плазмы. Центрифугирование проводили в течение 1 часа после сбора. Плазму (приблизительно 200 мкл) помещали в микронные пробирки, содержащие 4 мкл муравьиной кислоты (конечная концентрация муравьиной кислоты в плазме составляла приблизительно 2%), и образцы перемешивали вихревым способом. Перед хранением образцы держали на сухом льду при температуре приблизительно –70°C.

### Биоаналитический анализ

Анализы ЖХ-МС/МС использовали для количественного определения концентрации тестовых образцов в плазме следующим образом.

#### *Получение образцов*

Образец плазмы объемом 50 мкл смешивали с 350 мкл ACN в сочетании с внутренним стандартом. Затем смесь перемешивали вихревым способом в течение около 1–5 минут и центрифугировали при около 4000–5800 об/мин в течение около 10–15 мин. Аликвоту супернатанта объемом 1 мкл использовали для анализа ЖХ-МС/МС.

#### *Способ ЖХ-МС/МС*

Условия МС. Для обнаружения использовали Sciex API 6500, оснащенный ионизацией электрораспылением в режиме мониторинга реакции выбора положительных ионов.

Условия ВЭЖХ

Подвижная фаза A: $H_2O$ — 0,1% муравьиная кислота

Подвижная фаза B: ACN — 0,1% муравьиная кислота

| **Время (мин)** | **Подвижная фаза B (%)** |
|---|---|
| **0,10** | 35 |
| **0,55** | 50 |
| **1,10** | 95 |
| **1,22** | 95 |
| **1,26** | 35 |
| **1,50** | Остановка |

колонка: Phenomenex Kinetex XBCl8 (2,1 x 50 мм, 2,6 мкм) со скоростью потока 1,20 мл/мин.

Температура колонки: 60°C

Время удержания: приблизительно от 0,85 до 1,05 мин

**Параметры фармакокинетики (ФК)**

Параметры фармакокинетики, включая площадь под кривой ($AUC_{0-24}$), максимальную концентрацию в плазме ($C_{max}$), время достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{max}$), пероральную биодоступность (F%) и т. д. рассчитывали с использованием программного обеспечения Dotmatics в некомпартментной модели.

Результаты фармакокинетических исследований представлены на ФИГ. 1 и в таблице 4. Как видно на ФИГ. 1, CE-1 демонстрирует низкое воздействие (концентрации в плазме <10 нМ) в течение 12 ч после однократного перорального приема дозы 1 мг/кг, которая впоследствии снижается до уровня ниже предела обнаружения. Для сравнения CE-2 достигает непропорционально более высокого воздействия (2 мг/кг) при дозе, в 2 раза большей, чем CE-1, и имеет устойчивое воздействие в течение 24 ч после однократного перорального приема дозы. Однако пероральная биодоступность CE-1 и CE-2 низкая — 2,5% и 27,4%, соответственно.

Напротив, как показано на ФИГ. 1, концентрации в плазме перорально вводимого примера 54 и примера 253 при том же уровне дозы, что и СЕ-2 (т. е. 2 мг/кг) были выше, чем СЕ-1 (в 134-298 раз выше $AUC_{0-24}$, несмотря на увеличение дозы всего в 2 раза) и СЕ-2 (в 2–5 раз выше $AUC_{0–24}$ для той же дозы) через 24 часа после перорального приема дозы. Кроме того, пероральная биодоступность примера 54 и примера 253 была выше, чем у СЕ-1 и СЕ-2. Эти данные показывают, что соединения, описанные в настоящем документе, могут обеспечивать пролонгированное воздействие и/или более высокую пероральную биодоступность по меньшей мере в течение 24 ч после перорального введения однократной дозы соединения.

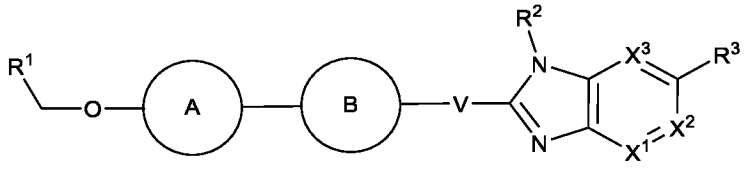
**Таблица 4. Пероральные ФК профили *in vivo* для обезьян**

| **Соединение №** | **Пероральная доза** (Произвольные единицы) | **Cmax** (Произвольные единицы) | **Tmax** (ч) | **$AUC_{0–24}$** (Произвольные единицы) | **F%** |
|---|---|---|---|---|---|
| Пример 54 | 2 мг/кг | 1270 ± 628 | 4,7 ± 1,2 | 14200 ± 7690 | 89,0 ± 33,0 |
| Пример 253 | 2 мг/кг | 582 ± 296 | 5,3 ± 2,3 | 6390 ± 2360 | 55,7 ± 20,6 |
| Соединение СЕ-1 | 1 мг/кг | 4,5 ± 0,8 | 2,2 ± 1,8 | 47,7 ± 13,3 | 2,5 ± 0,2 |
| Соединение СЕ-2 | 2 мг/кг | 224 ± 130 | 4,0 ± 2,0 | 2810 ± 1330 | 27,4 ± 12,9 |

Хотя вышеизложенное было описано довольно подробно с помощью иллюстрации и примера для ясности понимания, специалист в данной области техники поймет, что некоторые изменения и модификации могут быть реализованы в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждая ссылка, приведенная в данном документе, в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была отдельно включена в посредством ссылки. При возникновении противоречий между настоящей заявкой и приведенной в ней ссылкой преимущество будет иметь настоящая заявка.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (**I**):



**I**

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой

i) 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$;

ii) 5-членный гетероарил, конденсированный с гетероарилом или арилом с образованием гетероарильной кольцевой системы, где гетероарильная кольцевая система необязательно замещена одним-четырьмя $R^4$;

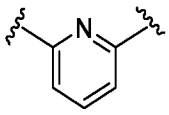
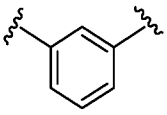
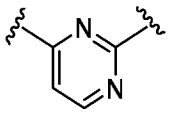
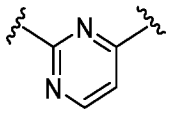
iii) 5-членный гетероарил, замещенный двумя $R^4$ группами, прикрепленными к соседним атомам кольца, и необязательно замещенный одним или двумя дополнительными $R^4$, причем две $R^4$группы, присоединенные к соседним атомам кольца, объединены с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5-10}$циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$;

iv) 6-членный гетероарил или фенил, замещенный $C_2$-алкинилом, где 6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним-тремя $R^4$, где $C_2$-алкинил замещен–$C(CH_3)_2SO_2CH_3$, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, где арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^5$;

v) 6-членный гетероарил или фенил, замещенный –$C(O)NR^aR^b$, где гетероарил или фенил необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$; или

vi) 6-членный гетероарил или фенил, причем 6-членный гетероарил или фенил замещен гетероарилом, $C_{3-10}$ циклоалкилом или гетероциклом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$, где каждый гетероарил, $C_{3-10}$ циклоалкил или гетероцикл замещен $C_{3-10}$ циклоалкилом, гетероциклилом, $C_{1-6}$ алкил-$C_{3-10}$ циклоалкилом, $C_{1-6}$ алкилгетероциклилом или $C_{1-6}$ алкилгетероарилом, где $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{1-6}$ алкил-$C_{3-10}$ циклоалкил, $C_{1-6}$ алкилгетероциклил или $C_{1-6}$ алкилгетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$;

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

кольцо A представляет собой  ,  ,  или  , каждый необязательно замещен одной-тремя группами $Z^{1a}$, каждая независимо представляет собой $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ галогеналкокси, галоген, -OH или -CN;

кольцо B представляет собой $C_{6-10}$ арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$;

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

$R^2$ представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{3-10}$ циклоалкил или гетероциклил,

где каждый алкил, алкинил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $Z^1$, причем каждый $Z^1$ независимо представляет собой $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ алкокси, $C_{1-6}$ гидроксиалкил, $C_{2-6}$ алкоксиалкил, галоген, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{1-6}$ галогеналкокси, -OH, -CN, $C_{1-6}$ алкил-CN, -O-$C_{3-6}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{3-10}$ циклоалкил или гетероарил, необязательно замещенный 1–4 группами, каждая независимо представляет собой $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ алкокси, галоген, -CN, $C_{1-6}$ галогеналкил или $C_{1-6}$ галогеналкокси;

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

$R^{3a}$ представляет собой H, $C_{1-4}$ алкил-N($R^{9a}$)($R^{9b}$), -$C_{1-4}$ алкил-N($R^{9a}$)C(O)-O-$C_{1-4}$ алкил-OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, $C_{1-4}$ алкил-C(O)N($R^{9a}$)($R^{9b}$), -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-O-$C_{1-4}$алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил-N($R^{9a}$)($R^{9b}$), -$C_{1-4}$ алкил-O-C(O)-$C_{1-4}$ алкил-OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -$CH_2$CH(N($R^{9a}$)$_2$)C(O)O$R^{9b}$, -P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -$CH_2$P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -$CH_2$OP(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -O$CH_2$P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, C(O)O$CH_2$P(O)(O$R^{9c}$)$_2$, -P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -OP(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -O$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -C(O)O$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(O$R^{9d}$), -P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -OP(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -O$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -C(O)O$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)$_2$, -P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)(O$R^{9d}$), -OP(O)(N($R^{9c}$)$_2$)(O$R^{9d}$), -$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)(O$R^{9d}$), -O$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)(O$R^{9d}$), -C(O)O$CH_2$P(O)(N($R^{9c}$)$_2$)(O$R^{9d}$), -P(O)($R^{9c}$)(N($R^{9d}$)$_2$), -OP(O)($R^{9c}$)(N($R^{9d}$)$_2$), -$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(N($R^{9d}$)$_2$), -O$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(N($R^{9d}$)$_2$), -C(O)O$CH_2$P(O)($R^{9c}$)(N($R^{9d}$)$_2$) или $C_{1-6}$ алкилгетероциклил,

где каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним–четырьмя галогенами;

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

где каждый алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^5$;

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

где каждый алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

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

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

причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1–3 $C_{1-9}$ алкилом, $C_{1-8}$ галогеналкилом, галогеном, –OH, –$NH_2$, $CO_2H$,–O($C_{1-9}$ алкилом), –O($C_{1-8}$ галогеналкилом), –O($C_{3-15}$ циклоалкилом), –O(гетероциклилом), –

O(арилом), –O(гетероарилом), –NH($C_{1–9}$ алкилом), –NH($C_{1–8}$ галогеналкилом), –NH($C_{3–15}$ циклоалкилом), –NH(гетероциклилом), –NH(арилом), –NH(гетероарилом), –N($C_{1–9}$ алкилом)$_2$, –N($C_{3–15}$ циклоалкилом)$_2$, –NHC(O)($C_{1–8}$ галогеналкилом), –NHC(O)($C_{3–15}$ циклоалкилом), –NHC(O)(гетероциклилом), –NHC(O)(арилом), –NHC(O)(гетероарилом), –NHC(O)O($C_{1–9}$ алкилом), –NHC(O)O($C_{1–8}$ галогеналкилом), –NHC(O)O($C_{2–6}$ алкинилом), –NHC(O)O($C_{3–15}$ циклоалкилом), –NHC(O)O(гетероциклилом), –NHC(O)O(арилом), –NHC(O)O(гетероарилом), –NHC(O)NH($C_{1–9}$ алкилом), S(O)$_2$($C_{1–9}$ алкилом), –S(O)$_2$($C_{1–8}$ галогеналкилом), –S(O)$_2$($C_{3–15}$ циклоалкилом), –S(O)$_2$(гетероциклилом), –S(O)$_2$(арилом), –S(O)$_2$(гетероарилом), –S(O)(NH)($C_{1–9}$ алкилом), –S(O)$_2$NH($C_{1–9}$ алкилом) или –S(O)$_2$N($C_{1–9}$ алкилом)$_2$,

где каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним–четырьмя галогенами;

$R^{6a}$ представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, -S(O)$_2$$R^{6a1}$ или -S(O)$_2$N($R^{6a1}$)($NR^{6a2}$), где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены $C_{1-6}$ алкилом, F или -CN;

каждый из $R^{6b}$ и $R^{6c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, $C_{2-6}$ алкоксиалкил, галоген, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, -$C_{1-6}$ алкил-N($R^{9a}$)($R^{9b}$), -CN, --O$R^{6c1}$ или -N($R^{6c2}$)($R^{6c3}$);

причем алкил, , циклоалкил или гетероциклил каждый необязательно замещены одним–четырьмя $R^{6b1}$; или

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

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

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

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

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

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

каждый из $R^{9c}$, $R^{9d}$, $R^{10a}$, $R^{10b}$ и $R^{10c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил,

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

$R^a$ и $R^b$ независимо представляют собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

необязательно $R^a$ и $R^b$ объединяются с атомом, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила, который необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

каждый $R^{2a}$, $R^{2b}$, $R^{12a}$, $R^{12b}$ и $R^{12c}$ независимо представляет собой H, $C_{1-9}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-15}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$;

каждый из $R^{3e}$ независимо представляет собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{1-6}$ галогеналкил, -$C_{1-4}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, -$C_{1-4}$ алкил-$C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$, -$C_{1-4}$ алкил-O-$C(O)$-$C_{1-4}$ алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-$C(O)$-O-$C_{1-4}$алкил, -$C_{1-4}$ алкил-O-$C(O)$-$C_{1-4}$ алкил-$N(R^{9a})(R^{9b})$, -$C_{1-4}$ алкил-$C_{3-8}$ циклоалкил, -$C_{1-4}$ алкил-гетероциклил, $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил, гетероарил, -$P(O)(OR^{9c})_2$, -$CH2P(O)(OR^{9c})_2$, -$OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$, -$C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$, -$P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$, -$P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, -$CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, -$C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$, -$P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$, -$CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$, -$C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$, -$P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$, -$CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ или -$C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$;

причем каждый алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним–четырьмя $R^6$; причем каждый гетероарил имеет от 5 до 12 членов кольца и имеет от одного

до четырех гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S;

причем каждый гетероциклил имеет 3–12 членов кольца и имеет 1–4 гетероатома, каждый независимо представляющий собой N, O или S; и

при этом каждый гетероарил имеет 5–12 членов кольца и 1–4 гетероатомов, каждый независимо представляющий собой N, O или S.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой

i) 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$;

ii) 5-членный гетероарил, конденсированный с гетероарилом или арилом с образованием гетероарильной кольцевой системы,

где гетероарильная кольцевая система необязательно замещена одним-четырьмя $R^4$; или

iii) 5-членный гетероарил, замещенный двумя группами $R^4$, прикрепленными к соседним атомам кольца и необязательно замещенными одним или двумя дополнительными $R^4$,

где две группы $R^4$, присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5-10}$ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$;

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой

пирролил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, бензофуранил, бензимидазолил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, триазолил, тетразолил, тиазоло[5,4-*b*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил или $1\lambda^2$-тиено[3,2-*d*]пиразолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$; или

5-членный гетероарил, замещенный двумя-четырьмя $R^4$,

где две группы $R^4$, присоединенные к соседним атомам кольца, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5-6}$ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

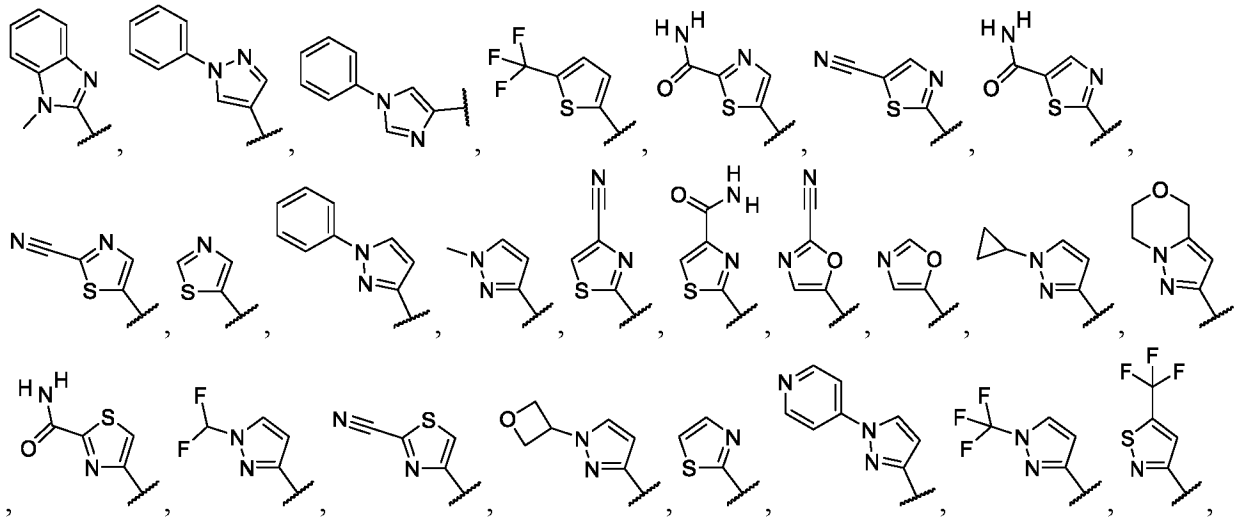
4. Соединение по любому из пп. 1–3 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^1$ представляет собой

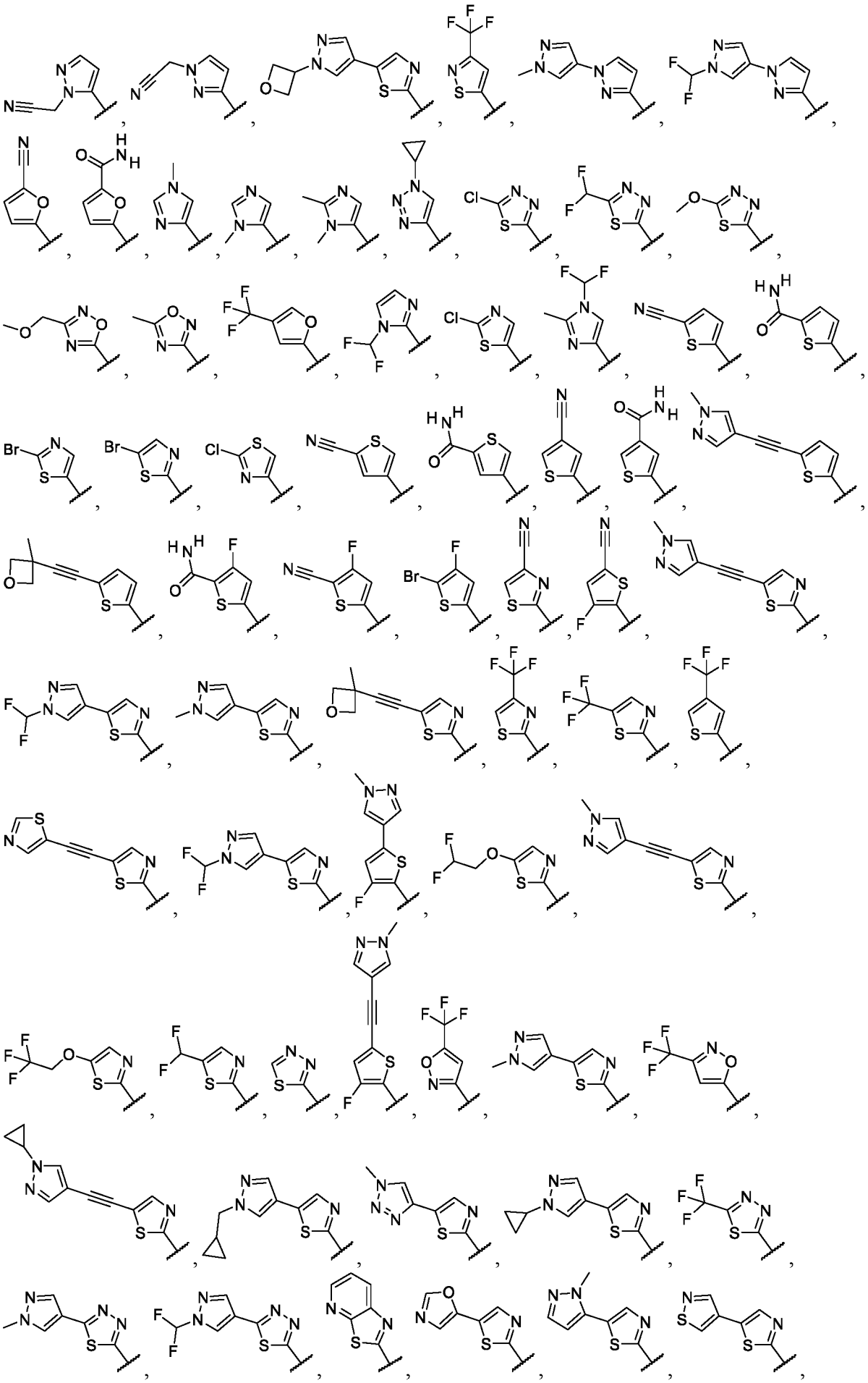
пиразолил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензимидазолил, триазолил, тиазоло[5,4-*b*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил или $1\lambda^2$-тиено[3,2-*d*]пиразолил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$; или

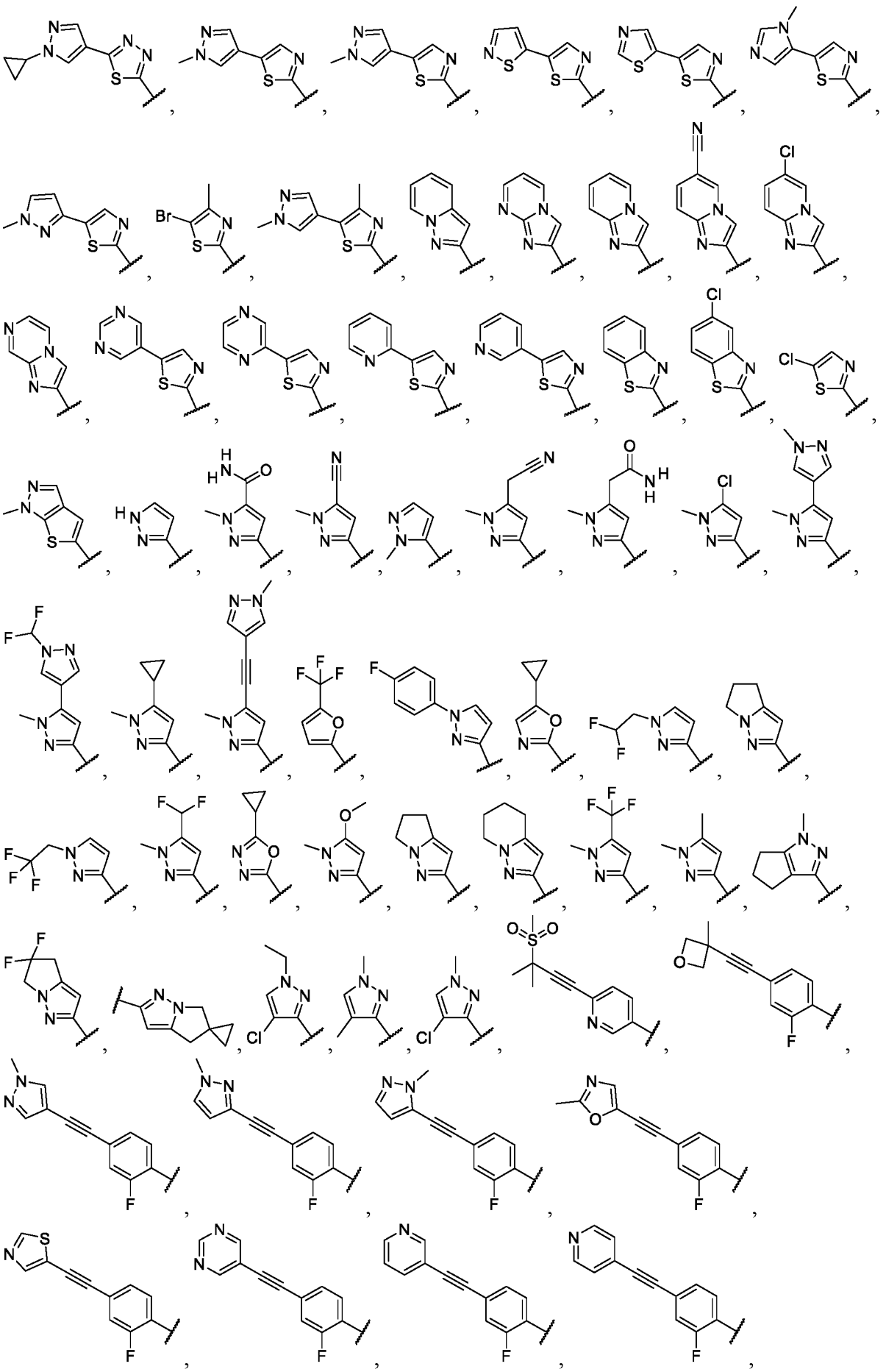
пиразолил, замещенный одним-четырьмя $R^4$,

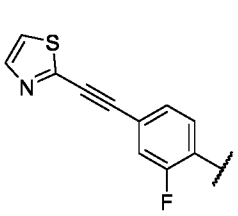
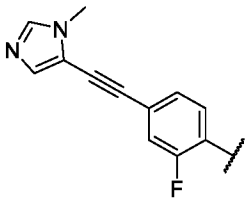
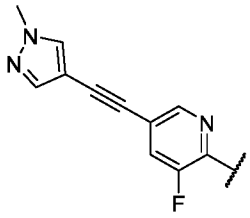
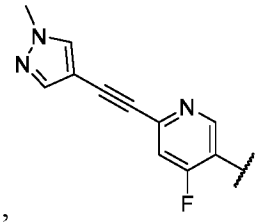
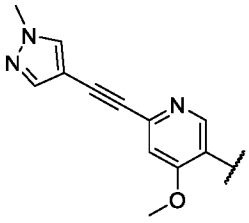
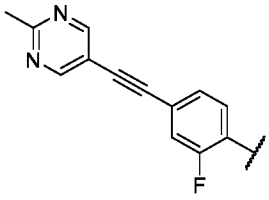
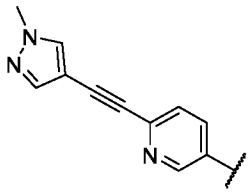
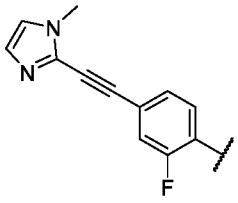
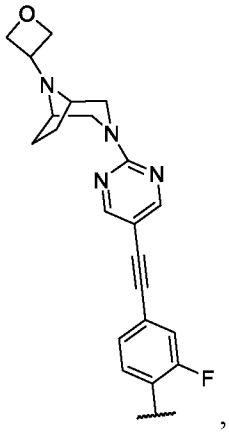
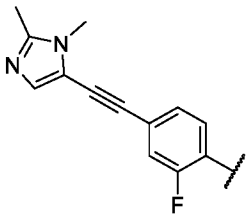
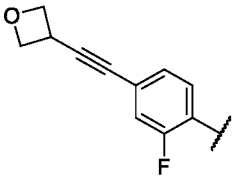
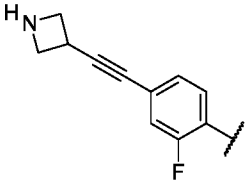
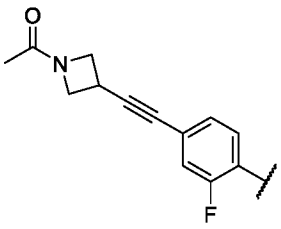
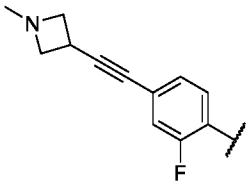
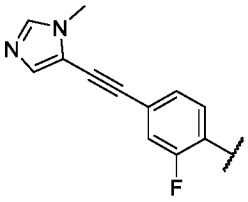
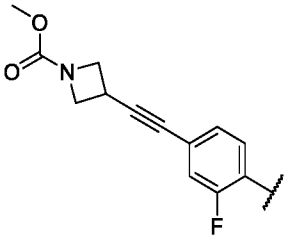
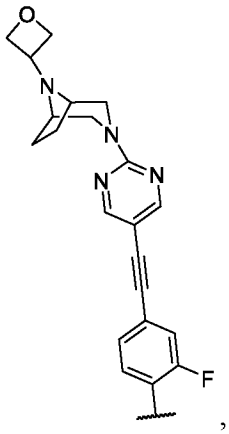
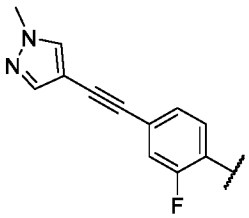
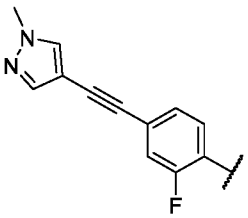
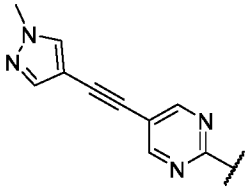
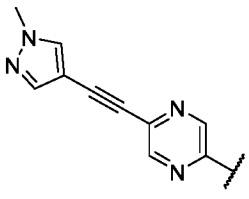
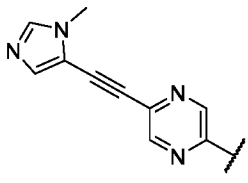
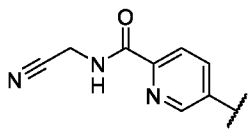
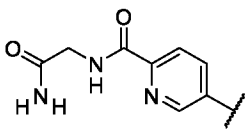
где две группы $R^4$, присоединенные к соседним атомам кольца пиразолила, объединяются с атомами, к которым они присоединены, с образованием $C_{5-6}$ циклоалкила или гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

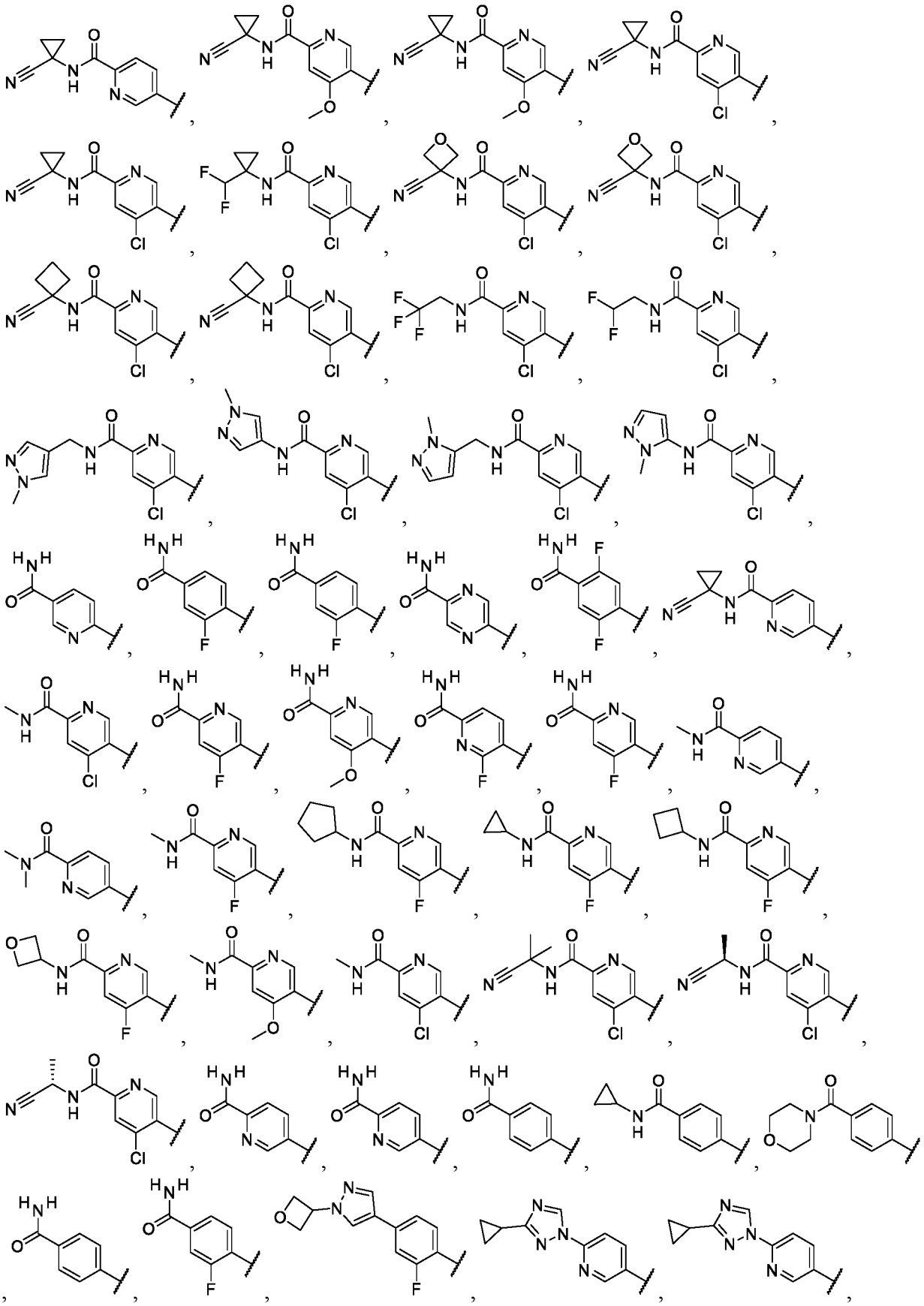
5. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^1$ представляет собой

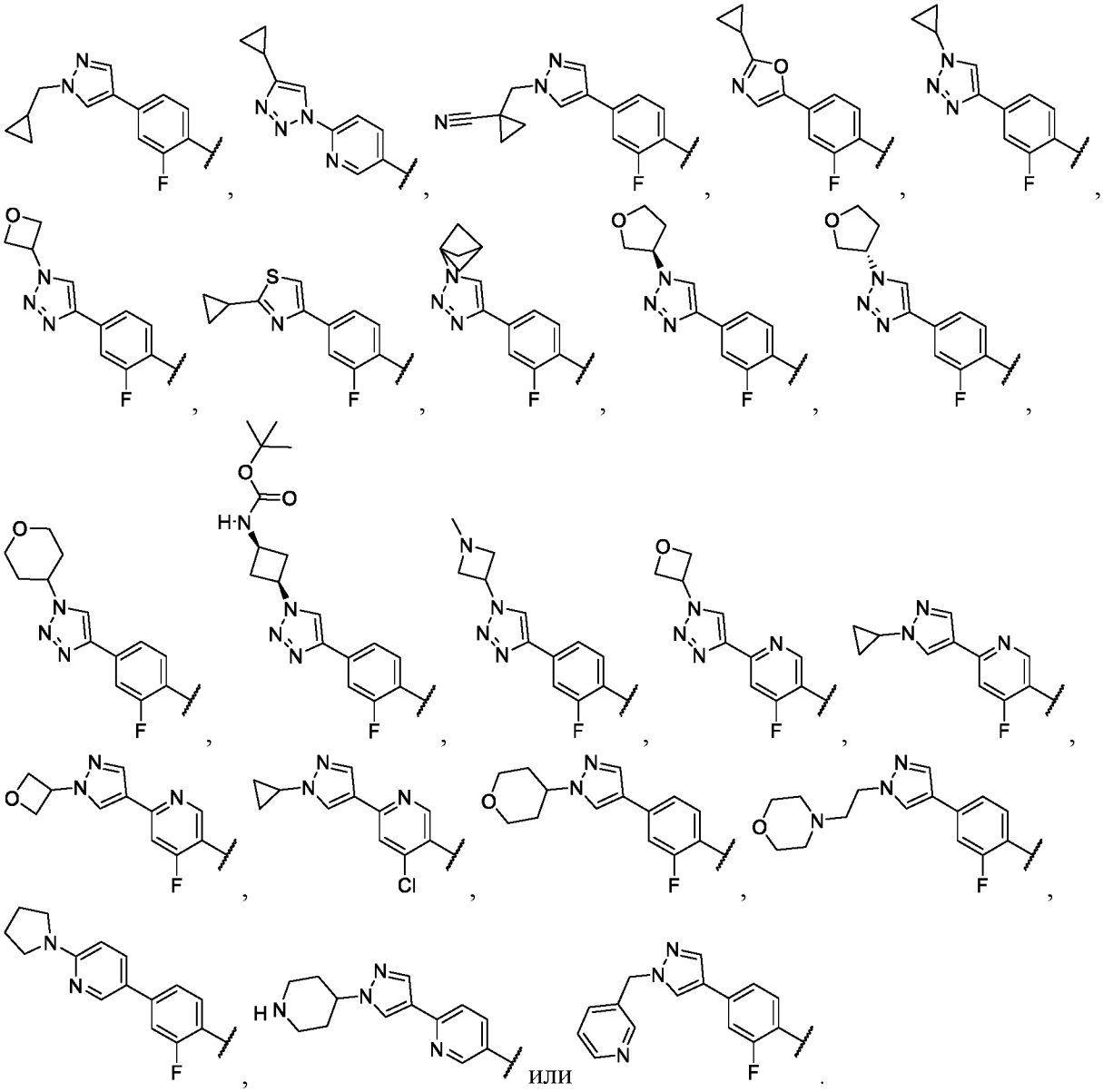







,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой 6-членный гетероарил или фенил, замещенный $C_2$-алкинилом и необязательно замещенный одним-тремя $R^4$,

где $C_2$-алкинил замещен $–C(CH_3)_2SO_2CH_3$, арилом, гетероарилом или гетероциклилом,

при этом арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^5$.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хинолил, изохинолил, хиноксалил, хиназолил, тианонафтенил, хиназолинил-4(3H)-он или фенил, замещенный $C_2$-алкинилом и необязательно замещенный одним-тремя $R^4$,

где $C_2$-алкинил замещен $–C(CH_3)_2SO_2CH_3$, арилом, гетероарилом или гетероциклилом,

при этом арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^5$.

8. Соединение по п. 6 или п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил, замещенный $C_2$-алкинилом и необязательно замещенный одним-тремя $R^4$,

где $C_2$-алкинил замещен $–C(CH_3)_2SO_2CH_3$, арилом, гетероарилом или гетероциклилом,

при этом арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^5$.

9. Соединение по любому из пп. 6–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где

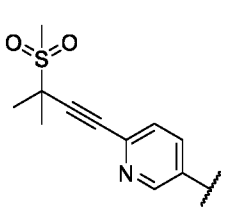
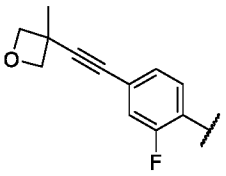
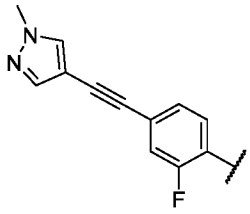
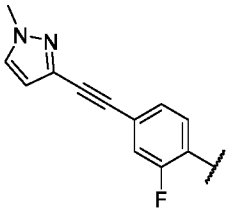
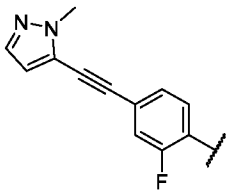
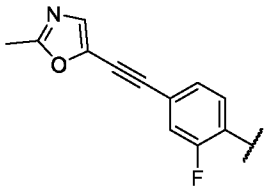
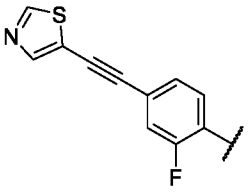
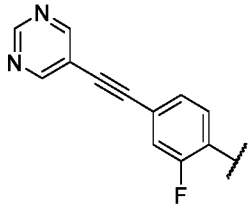
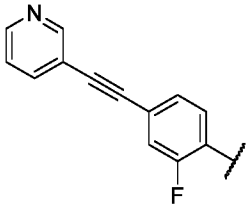
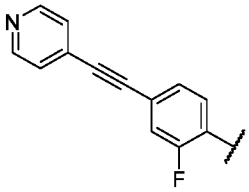
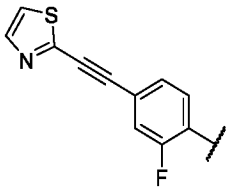
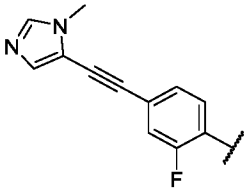
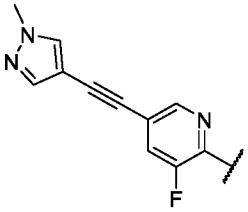
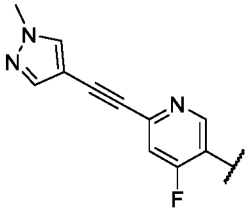
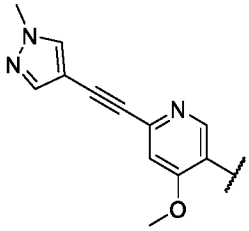
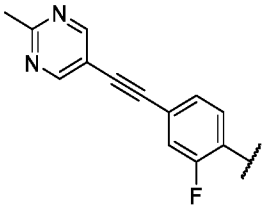
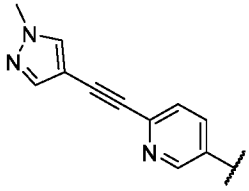
$R^1$ представляет собой пиридил, пиразинил, пиримидинил или фенил, замещенный $C_2$-алкинилом и необязательно замещенный одним $R^4$,

где $C_2$-алкинил замещен $–C(CH_3)_2SO_2CH_3$, арилом, гетероарилом или гетероциклилом,

при этом арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^5$.

10. Соединение по любому из пп. 1 и 6–9 или его фармацевтически приемлемая соль, где

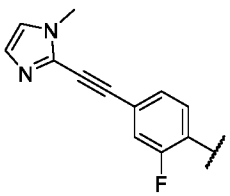
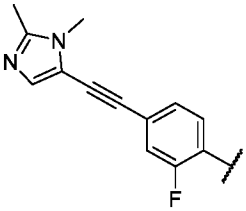
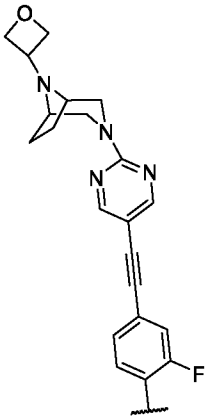
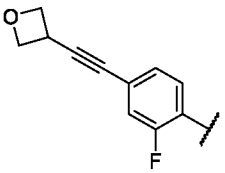
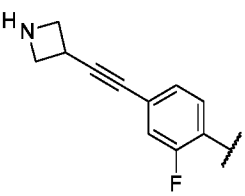
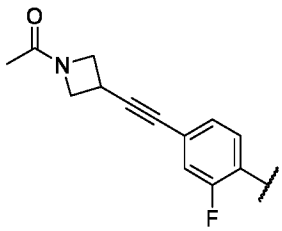
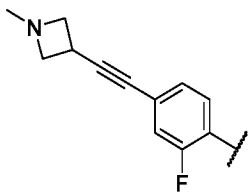
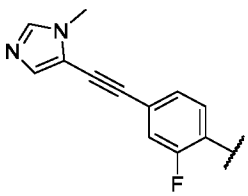
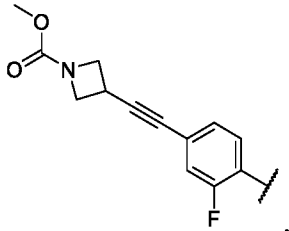
$R^1$ представляет собой

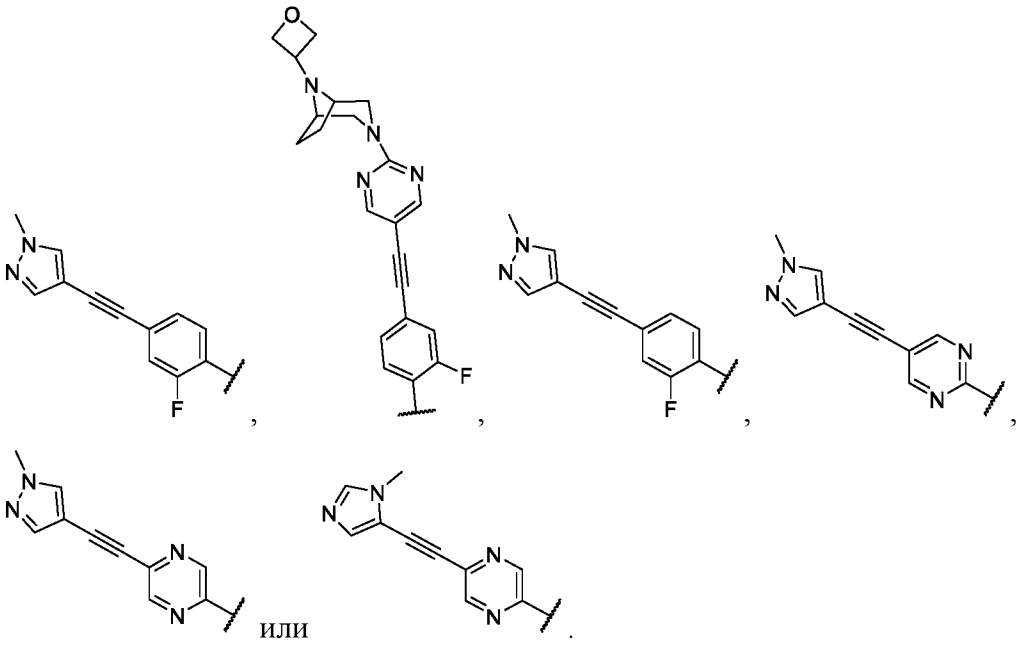

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой 6-членный гетероарил или фенил, замещенный $–C(O)NR^aR^b$,

при этом гетероарил или фенил необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$.

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой

пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хинолил, изохинолил, хиноксалил, хиназолил, тианонафтенил, хиназолинил-4(3H)-он; или

фенил, замещенный $–C(O)NR^aR^b$, причем гетероарил или фенил необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$.

13. Соединение по п. 11 или п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой

пиридил, пиразинил или фенил, замещенный $–C(O)NR^aR^b$,

при этом гетероарил или фенил необязательно замещен одним-четырьмя $R^4$.

14. Соединение по любому из пп. 11–13 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой пиридил, пиразинил или фенил, замещенный $–C(O)NR^aR^b$,

где пиридил, пиразинил или фенил необязательно замещен одним $R^4$.

15. Соединение по любому из пп. 11–14 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^a$ и $R^b$ независимо представляют собой H, $C_{1-6}$ алкил, $C_{2-6}$ алкенил, $C_{2-6}$ алкинил, $C_{3-6}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{6-10}$ арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним–четырьмя $R^6$; или

необязательно $R^a$ и $R^b$ объединяются с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила, причем гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

16. Соединение по любому из пп. 11–15 или его фармацевтически приемлемая соль, где

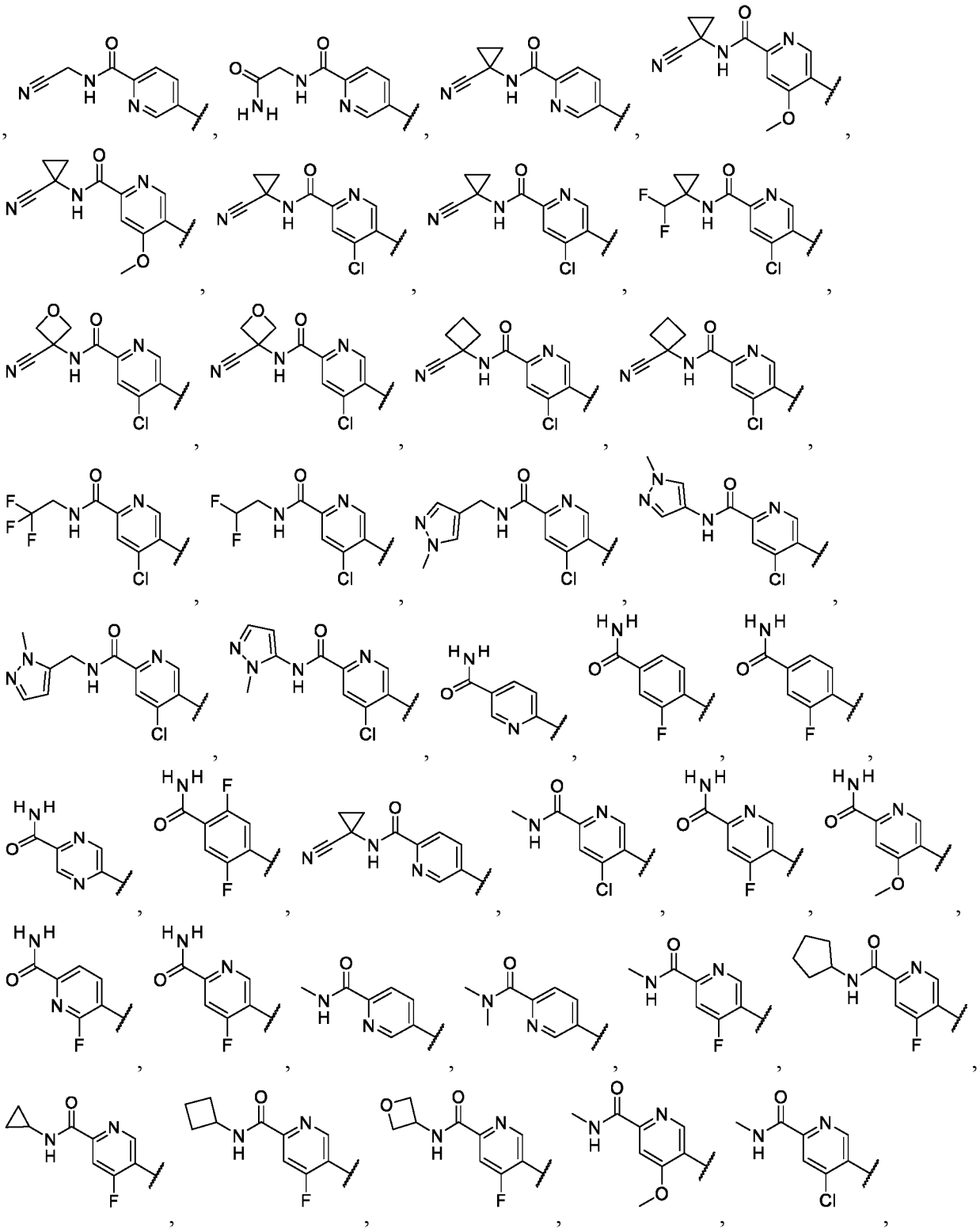
$R^a$ и $R^b$ независимо представляют собой H, $C_{1-4}$ алкил, $C_{3-6}$ циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$; или

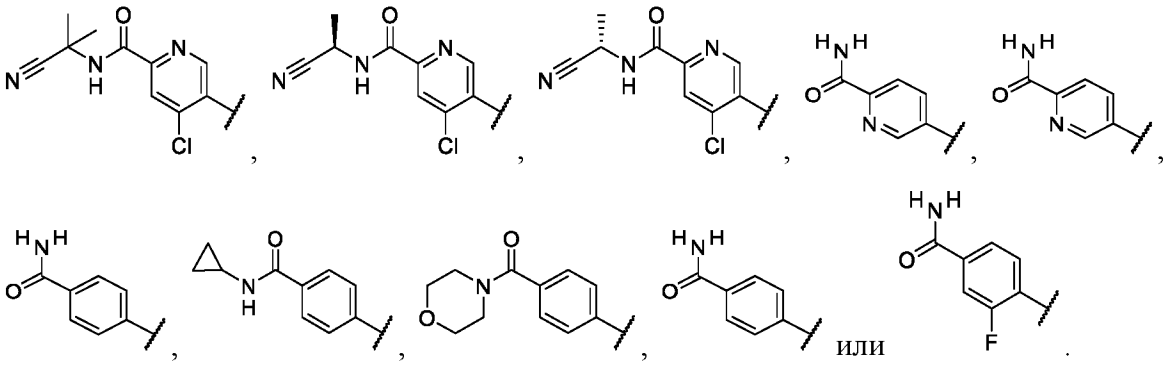
необязательно $R^a$ и $R^b$ объединяются с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила,

при этом циклоалкил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

17. Соединение по любому из пп. 1 и 11–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой:





18. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой 6-членный гетероарил или фенил, каждый из которых замещен гетероарилом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$,

где гетероарил замещен $C_{3-10}$ циклоалкилом, гетероциклилом, $C_{1-6}$алкил-$C_{3-10}$циклоалкилом, $C_{1-6}$алкилгетероциклилом или $C_{1-6}$ алкилгетероарилом,

где $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{1-6}$алкил-$C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$алкилгетероциклил или $C_{1-6}$ алкилгетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

19. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хинолил, изохинолил, хиноксалил, хиназолил, тианонафтенил, хиназолинил-4(3H)-он или фенил, каждый из которых замещен гетероарилом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$,

где гетероарил замещен $C_{3-10}$ циклоалкилом, гетероциклилом, $C_{1-6}$алкил-$C_{3-10}$циклоалкилом, $C_{1-6}$алкилгетероциклилом или $C_{1-6}$ алкилгетероарилом,

где $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{1-6}$алкил-$C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$алкилгетероциклил или $C_{1-6}$ алкилгетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

20. Соединение по п. 18 или п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой пиридил или фенил, каждый из которых замещен гетероарилом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$,

где гетероарил замещен $C_{3-10}$ циклоалкилом, гетероциклилом, $C_{1-6}$алкил-$C_{3-10}$циклоалкилом, $C_{1-6}$алкилгетероциклилом или $C_{1-6}$ алкилгетероарилом,

где $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{1-6}$алкил-$C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$алкилгетероциклил или $C_{1-6}$ алкилгетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

21. Соединение по любому из пп. 18–20 или его фармацевтически приемлемая соль, где

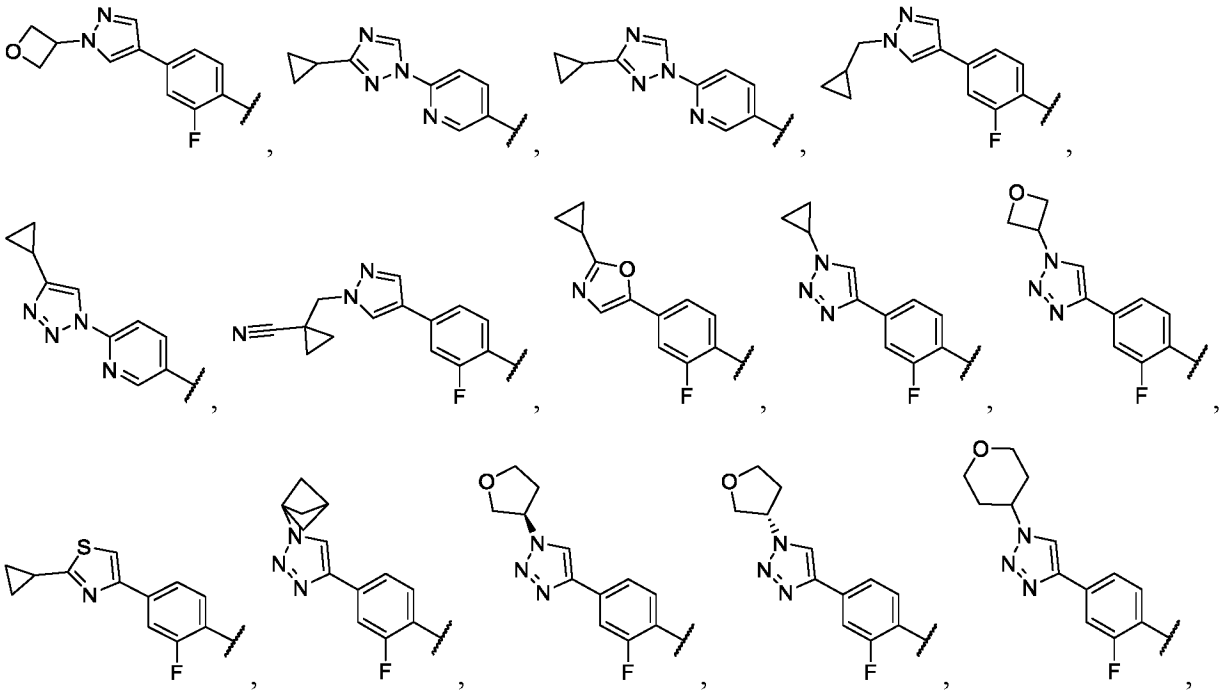
$R^1$ представляет собой пиридил или фенил, каждый из которых замещен гетероарилом и необязательно замещен одним-тремя $R^4$,

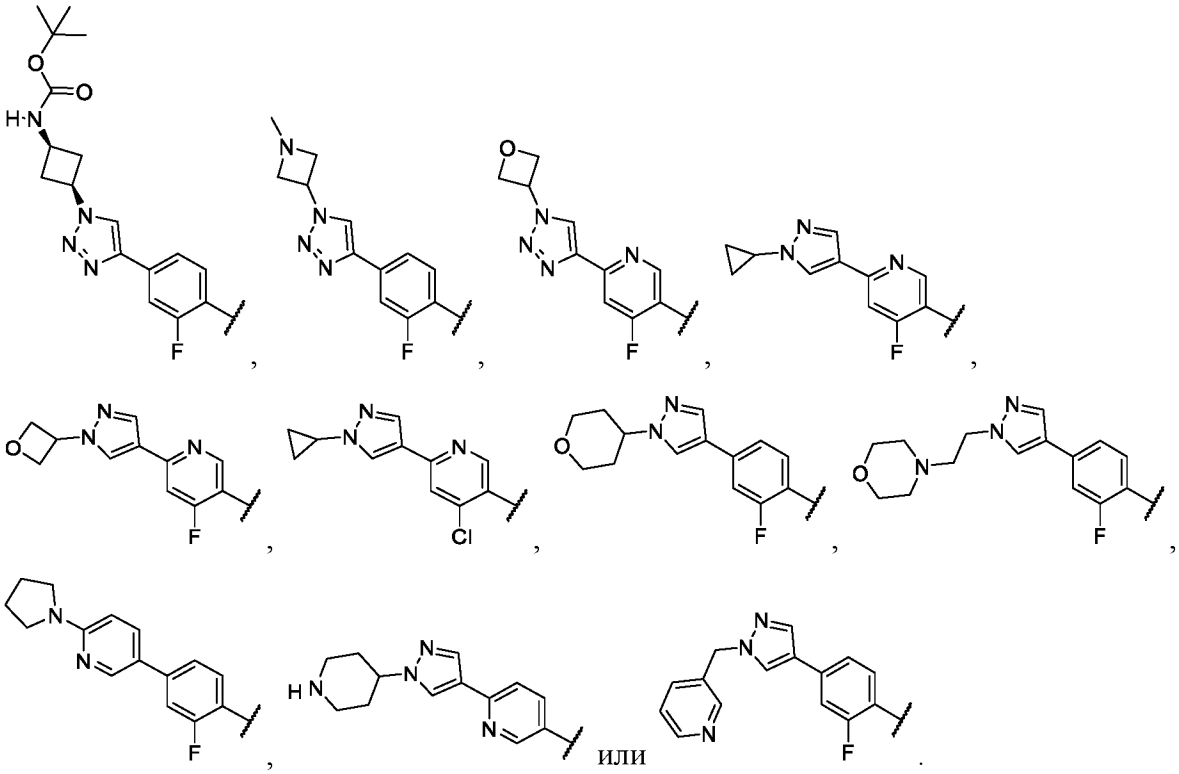
причем гетероарил замещен $C_{3-10}$ циклоалкилом, гетероциклилом, $C_{1-6}$алкил-$C_{3-10}$циклоалкилом, $C_{1-6}$алкилгетероциклилом или $C_{1-6}$ алкилгетероарилом,

где $C_{3-10}$ циклоалкил, гетероциклил, $C_{1-6}$алкил-$C_{3-10}$циклоалкил, $C_{1-6}$алкилгетероциклил или $C_{1-6}$ алкилгетероарил необязательно замещен одним-четырьмя $R^6$.

22. Соединение по любому из пп. 1 и 18–21 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой:





23. Соединение по любому из пп. 1–22 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B представляет собой $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный одним-четырьмя $R^4$.

24. Соединение по любому из пп. 1–23 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $R^4$ независимо представляет собой $C_{1-9}$ алкил или галоген;

25. Соединение по любому из пп. 1–24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из $R^4$ независимо представляет собой метил или F;

26. Соединение по любому из пп. 1–25 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B замещено двумя $R^4$.

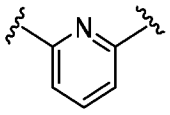
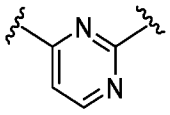
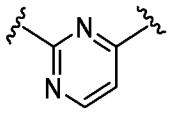
27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый $R^4$ представляет собой F.

28. Соединение по любому из пп. 1–27 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой $–C(R^{6b})(R^{6c})–$.

29. Соединение по любому из пп. 1–28 или его фармацевтически приемлемая соль, где

V представляет собой $–CH_2–$.

30. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой


, 
или 
, каждый из которых необязательно замещен одним галогеном.

31. Соединение по любому из пп. 1–30 или его фармацевтически приемлемая соль, где два из $X^1$, $X^2$ и $X^3$ представляют собой –CH= и один представляет собой –C(F)=.

32. Соединение по любому из пп. 1–31 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^2$ представляет собой $C_{1–6}$ алкил или гетероциклил, причем каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $Z^1$,

где каждый $Z^1$ независимо представляет собой $C_{1–6}$алкил, $C_{1–6}$алкокси, $C_{1-6}$гидроксиалкил, $C_{2-6}$алкоксиалкил, галоген, $C_{1-6}$галогеналкил, $C_{1-6}$ галогеналкокси, -OH, -CN, $C_{1-6}$ алкил-CN, -O-$C_{3–6}$циклоалкил, гетероциклил или гетероарил, необязательно замещенный 1–4 группами, каждая независимо представляет собой $C_{1–6}$алкил, $C_{1–6}$алкокси, галоген, -CN, $C_{1-6}$галогеналкил или $C_{1–6}$ галогеналкокси.

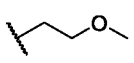
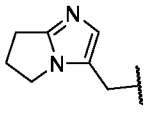
33. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^2$ представляет собой $C_{1–6}$ алкил или гетероциклил, причем каждый алкил или гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя $Z^1$,

где каждый $R^1$ независимо представляет собой $C_{1–6}$ алкил, $C_{1–6}$ алкокси или гетероциклил;

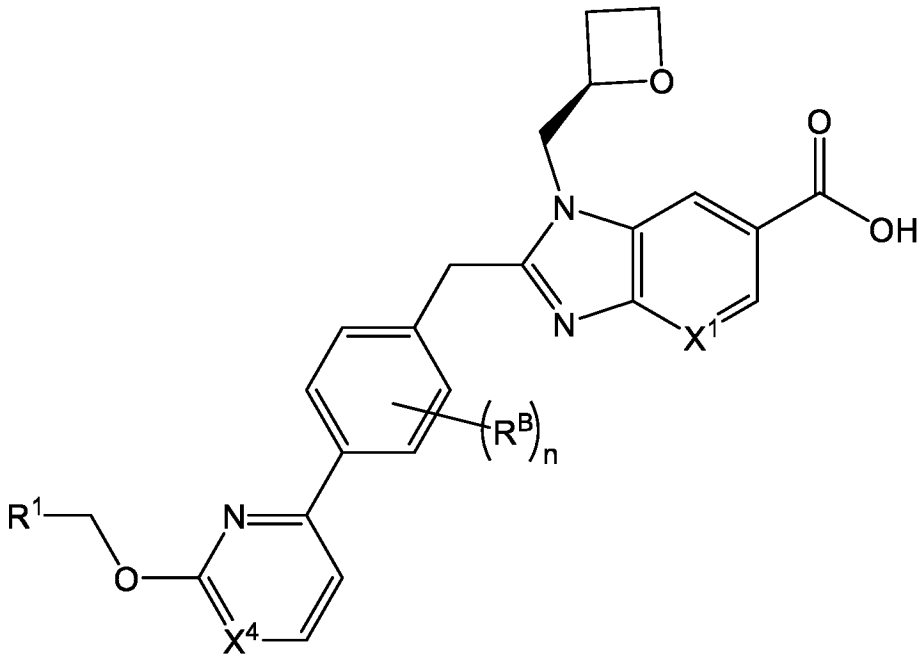
34. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^2$ представляет собой


, 
или 
.

35. Соединение по любому из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^3$ представляет собой –C(O)OH.

36. Соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой тиазолил, необязательно замещенный $R^4$;

$X^1$ представляет собой –C(H)= или –C($R^8$)=;

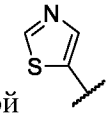
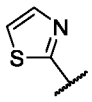
$X^4$ представляет собой -CH=, –C($R^8$)= или N;

каждый $R^B$ независимо представляет собой $C_{1-9}$ алкил, $C_{1-8}$ галогеналкил или галоген;

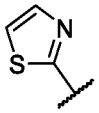
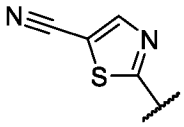
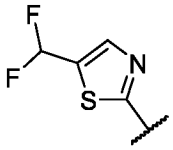
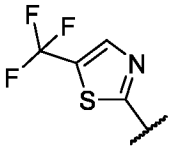
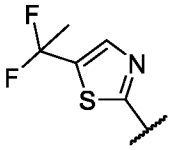
каждый $R^8$ независимо представляет собой галоген; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

37. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$ представляет собой  или  , каждый из которых замещен $C_{1-8}$ галогеналкилом.

38. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^1$ представляет собой

 ,  ,  ,  или  .

39. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где $R^8$ представляет собой F или Cl.

40. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру соединения в таблице 2.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

42. Фармацевтическая композиция по п. 41, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.

43. Фармацевтическая композиция по п. 41 для применения в лечении заболевания или состояния, опосредованного рецептором глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R).

44. Способ лечения опосредованного GLP-1R заболевания или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного

количества соединения по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли.

45. Способ по п. 44, в котором заболевание или состояние представляет собой заболевание печени.

46. Способ по п. 45, в котором заболевание или состояние включает фиброз печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз печени, компенсированный фиброз печени, декомпенсированный фиброз печени, гепатоцеллюлярную карциному, первичный билиарный цирроз (ПБС) или первичный склерозирующий холеангит (ПСХ).

47. Способ по п. 46, в котором заболевание или состояние включает неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

48. Способ по п. 46, в котором заболевание или состояние включает неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

49. Способ по п. 44, в котором заболевание или состояние включает метаболическое заболевание.

50. Способ по п. 44, в котором заболевание или состояние включает диабет 1 типа, диабет 2 типа, преддиабет, идиопатический диабет 1 типа, латентный аутоиммунный диабет, диабет, развивающийся в зрелом возрасте, у молодых людей, ранний диабет, диабет, связанный с неполноценным питанием, гестационный диабет, гипергликемию, резистентность к инсулину, резистентность печени к инсулину, снижение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек, диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, отложение жира во внутренних органах, ожирение, пищевые нарушения, апноэ во сне, набор веса, тягу к сахару, дислипидемию, гиперинсулинемию, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, черепно-мозговую травму, легочную гипертензию, повторный стеноз после ангиопластики, периодическую хромоту, липемию после еды, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, гипертрофию левого желудочка, болезнь Паркинсона, болезнь периферических артерий, макулярную дегенерацию, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, стенокардию, предменструальный синдром, тромбоз,

атеросклероз, нарушение метаболизма глюкозы, повторный стеноз сосудов, деменцию или болезнь Альцгеймера.

51. Способ по любому из пп. 44–50, в котором соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством.

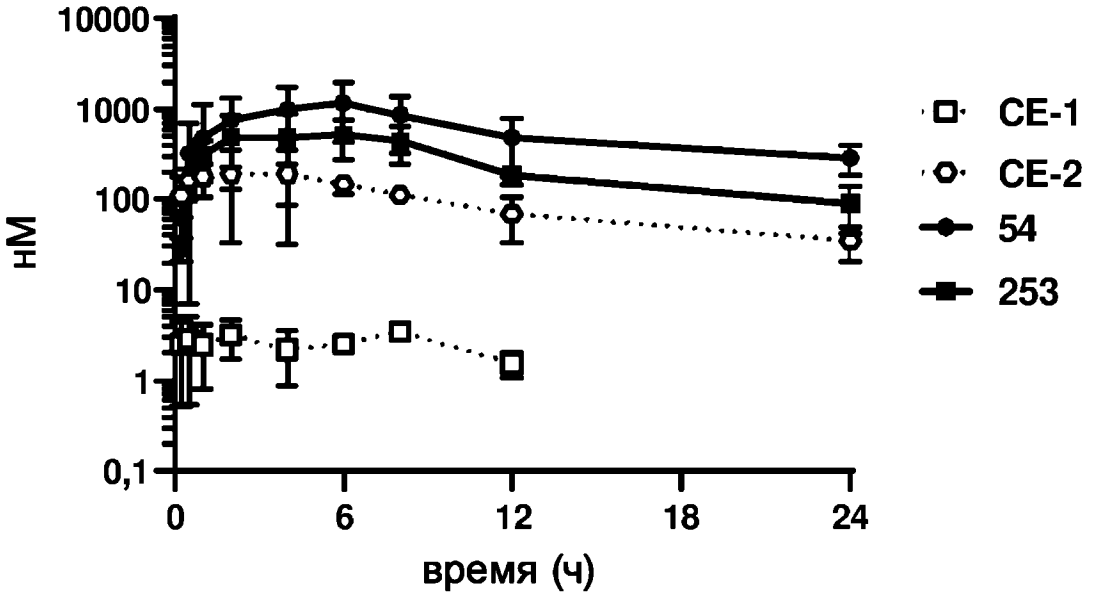
52. Фармацевтическая композиция по п. 42 или способ по п. 51, где дополнительное терапевтическое средство содержит средство против ожирения, включающее без ограничения пептид YY или его аналог, агонист нейропептидного Y рецептора типа 2 (NPYR2), агонист NPYR1, антагонист NPYR5, антагонист каннабиноидных рецепторов типа 1 (CB1 R), ингибитор липазы (*например*, орлистат), человеческий про-островковый пептид (HIP), агонист рецептора меланокорина 4 (MC4R) (*например*, сетмеланотид), антагонист гормонального рецептора меланина 1, агонист рецептора фамесоида X (FXR) (*например*, обетихолевая кислота), ингибитор апоптотической сигнал-регулирующей киназы (ASK-1), зонизамид, фенокомин (отдельно или в комбинации с топираматом), ингибитор обратного захвата ноэпинефрина/дофамина (*например*, бупропион), антагонист опиоидного рецептора (*например*, налтрексон), комбинацию ингибитора обратного захвата ноэпинефрина/дофамина и антагониста опиоидного рецептора (*например*, комбинацию бупропиона и налтрексона), аналог GDF-15, сибутрамин, агонист холецистокинина, амилина и аналоги (*например*, прамлинтид), лептин и его аналоги (*например*, метролептин), серотонинергическое средство (*например*, лоркасерин), ингибитор метионинаминопептидазы 2 (MetAP2) (*например*, белораниб или ZGN-1061), фендиметразин, диэтилпропион, бензфетамин, ингибитор SGLT2 (*например*, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат, ремоглифлузина этабонат или эртуглифлозин), ингибитор SGLTL1, двойной ингибитор SGLT2/SGLT1, модулятор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), активатор AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), биотин, модулятор рецептора MAS или агонист рецептора глюкагона (отдельно или в комбинации с другим агонистом GLP-1 R, *например*, лираглутидом, экзенатидом, дулаглутидом, албиглутидом, ликсисенатидом или семаглутидом), агонист альфа-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPARα), рыбий жир, ингибитор ацетил-CoA-карбоксилазы (ACC), антагонист TGFβ, агонист GFRAL и/или его фармацевтически приемлемую соль.

53. Способ изготовления лекарственного препарата для лечения опосредованного GLP-1R заболевания или состояния у человека, нуждающегося в этом, в котором

используется соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль.

54. Применение соединения по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения опосредованного GLP-1R заболевания или состояния.

55. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении опосредованного GLP-1R заболевания или состояния у человека, нуждающегося в этом.




ФИГ. 1